Lane Medical Library

ÜBER ZYTOTOXINE

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

NEBST DEN ANGEFÜHRTEN THESEN
ÖFFENTLICH VERTEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

HEINRICH DAVIDSOHN
APPROB. ARZT AUS STRASBURG I. WESTPR.

OPPONENTEN:

HERR DR. PAUL FLEISCHMANN
HERR MEDIZINALPRAKTIKANT ALFRED SINGER
HERR MEDIZINALPRAKTIKANT KURT SINGER

1909

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Referent: Geh. Rat Prof. Dr. His

MEINEM VATER

IN DANKBARKEIT

Über Zytotoxine.

I.

Die folgende Abhandlung soll sich mit den nach Injektion von Organzellen und Extrakten derartiger Zellen im Organismus entstehenden Reaktionsprodukten, den sogenannten Zytolysinen oder Zytotoxinen befassen.

Die Beschäftigung mit derartigen Untersuchungen schloss sich an die grundlegenden Resultate Bordets, Ehrlichs und Morgenroths über die Antikörper an, die jene Autoren nach Einführung von roten Blutkörperchen in einen fremden Tierkörper erzielten. Das Gesamtergebnis jener die Hämolysine betreffenden Arbeiten ist kurz folgendes:

Durch Vorbehandlung eines Tieres der Spezies A mit den roten Blutkörperchen eines Tieres der Spezies B entstehen Substanzen im Serum des vorbehandelten Tieres der Art A, welche Blutkörperchen der Art B in vivo und in vitro aufzulösen vermögen (Hämolysine). Der Vorgang der Hämolyse ist an das Vorhandensein zweier Substanzen geknüpft. Die eine dieser beiden Substanzen, die thermolabile (Komplement von Ehrlich, Alexin von Bordet, Zytase von Metschnikoff), ist im frischen Serum eines jeden normalen Tieres enthalten, während die andere, die thermostabile (Ambozeptor oder Immunkörper von Ehrlich, Sub-

stance sensibilatrice von Bordet, Fixateur von Metschnikoff, Desmon von London), normalerweise zwar auch in geringerer Menge enthalten sein kann, in erheblichem Masse aber erst durch Vorbehandlung in streng artspezifischer Weise zu erscheinen pflegt.

Es lag nahe, diese Versuche, die von vielen anderen Autoren bestätigt und weiter ausgeführt wurden — es würde die Grenze der Arbeit weit überschreiten, wollten wir näher auf diese eingehen — zu übertragen auf die Injektion anderer Zellelemente des menschlichen und tierischen Organismus.

Ausser dem theoretischen Interesse, welches derartige Versuche hatten, konnte man erwarten, nach Vorbehandlung mit Organelementen den Hämolysinen entsprechende Körper zu erzeugen, die Zytolysine bzw. Zytotoxine, die dann eine spezifische Wirkung gegen die zur Einspritzung gebrauchten Organe eventuell darbieten könnten. Man hoffte, dass sich durch solche Untersuchungen wesentliche Fortschritte in der Erkenntnis der Entstehung vieler Krankheiten, Stützen für ihre Diagnose und Erfolge für ihre Therapie ergeben würden. Wenn auch die bisher erzielten praktischen Resultate in keinem Verhältnis zu stehen scheinen zu den ausserordentlich zahlreichen und mühevollen Untersuchungen der Autoren der verschiedensten Länder, so ist doch die Erwartung nicht von der Hand zu weisen, dass durch weitere sorgfältige Studien mit verbesserter Methodik noch manche wertvollen Ergebnisse zu erzielen sein werden.

Die allgemeinen Gesichtspunkte, die die bisherigen Versuche geleitet haben und zukünftigen zugrunde liegen könnten, dürften etwa folgende sein:

Da es sich bei den Hämolysinen um zellenlösende Körper handelt, so lag praktisch der Gedanke am nächsten, den Versuch zu machen, mit künstlich hergestellten zellenlösenden Seren im Übermass gewucherte Zellen und Organe des menschlichen Organismus therapeutisch anzugreifen, daher die zahlreichen Versuche der Beeinflussung von Karzinomen, Sarkomen und Leukämien.

Auch in diagnostischer Beziehung wurden Untersuchungen angestellt. Da vermutet werden konnte, dass beispielsweise in dem an Karzinom erkrankten Organismus durch die Resorption der beständig zum Zerfall kommenden zellulären Elemente Reste solcher sich finden, resp. spezifische Antikörper sich bilden würden, bemühte man sich, im Serum der Karzinomatösen derartige Substanzen serodiagnostisch nachzuweisen.

Eine gewisse Übereinstimmung mit diesen zu therapeutischen Zwecken angestellten Experimenten zeigen solche, in denen man zur Diagnose der Schwangerschaft und Eklampsie und zur Therapie der letzteren Plazentarteile oder deren Antikörper im Serum Schwangerer festzustellen sich bemühte, ferner die Versuche an mit Parasiten behafteten Menschen, die darauf hinzielten, spezifische etwa zur Resorption gekommene parasitäre Produkte (von Tänien, Echinokokken usw.) bzw. deren Reaktionskörper nachzuweisen.

Mehr von theoretischem Interesse sind die teilweise schon früher gemachten Arbeiten, die sich lediglich damit beschäftigen, ob es prinzipiell möglich sei, gegen

Organzellen Antikörper zu erlangen. Unter diesen sind die Arbeiten besonders zu erwähnen, die sich mit der Injektion von Schilddrüsen, Ovarien und Nebennieren beschäftigten, da von ihnen in pathogenetischer und auch therapeutischer Hinsicht wertvolle Resultate zu erwarten waren.

Eine erneute, auch praktische Bedeutung hat die Beschäftigung mit den Organantikörpern in jüngster Zeit durch die klinisch so wertvolle Methode des serologischen Luesnachweises nach Wassermann gewonnen. Wir werden auf den Zusammenhang, der zwischen den Zytotoxinen und dieser Reaktion besteht, später zurückkommen.

Bevor wir in die Details unserer Arbeit eintreten, wollen wir betonen, dass wir die Umgrenzung der Abhandlung dahin getroffen haben, dass aus naheliegenden Gründen nur Arbeiten mit serologischen Zielen und Methoden aufgeführt werden sollen. Es fallen also aus unserer Betrachtung alle die physiologischen und chemischen Untersuchungen, die an Tieren und Menschen gemacht worden sind nach Exstirpation und Implantation der verschiedensten Organe (Schilddrüsen, Ovarien, Hoden, Pankreas, Nebenniere, Milz, Hypophysis, Thymus usw.). Es sind ferner nicht in den Kreis der Betrachtung die Isohämolysine und das sogenannte Neisser-Döringsche Phänomen gezogen worden.

Untersuchungs-Methoden.

II.

Die Methoden, die es uns ermöglichen, die Wirkung der Zytotoxine auf den Organismus festzustellen, sind sehr mannigfaltig, wenn sie auch an Eindeutigkeit und Zuverlässigkeit teilweise viel zu wünschen übrig lassen. Der Nachweis der Beeinflussung einer Zellart von den durch die Injektion dieser Zellart erzeugten Antikörpern war verhältnismässig einfach bei den Gebilden, die aus einer Einstellung der Bewegung oder aus einer völligen Auflösung mikro- oder makroskopisch eine Funktionsstörung bzw. den Zelltod mit Sicherheit zu erschliessen erlaubten. Besonders geeignet waren hierzu die Spermatozoen, Flimmerepithelien und Leukozyten, welche daher auch im Anfang Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen sind. Hierhin gehört ferner die Beobachtung einiger Autoren, dass Proglottiden von Taenia mediocanellata im spezifischen Immunserum ihre Bewegungen nach wenigen Minuten aufgeben.

Auch das Phänomen der Agglutination konnte bei einer Reihe von zellulären Gebilden zum Nachweis spezifischer Antikörper herangezogen werden, haben doch Michaelis und Steindorf (182) prinzipiell erwiesen, dass eine Agglutination von Organzellen möglich sei, indem sie sich hierzu des stärksten agglutinierenden Agens, des Rizins, bedienten. Konnte man sich von den zur Vorbehandlung benutzten Organen klare Extrakte herstellen, so gelang es häufig auch, mittels der von Bordet in die Serologie eingeführten Methodik der Präzipitation Reaktionskörper zu demonstrieren. Diese Präzipitationsmethode wurde von einigen Autoren (Kister und Weichardt [135]) noch dahin ausgebaut, dass sie in nicht streng spezifischen

Immunseris durch sukzessive Absättigung von Partialpräzipitinen die relative Spezifität zu beweisen vermochten.

Ausserordentlich mannigfaltig, wenn auch in ihrer Bedeutung nicht genau zu beurteilen, sind die klinischen Symptome, die von den einzelnen Untersuchern an ihren mit zytotoxischen Seris behandelten Tieren teilweise mit grosser Genauigkeit registriert worden sind. Zu den beobachteten Symptomen gehören Störungen des Allgemeinverhaltens, Schwäche, Fieber, Abmagerung, Erbrechen, Albuminurie, Hämoglobinämie und Hämoglobinurie, Glykosurie, Krämpfe, dann Parese und Paralyse der Extremitäten und schliesslich der Tod. Ein grösserer Teil dieser Beobachtungen ist, soweit sie von etlichen Autoren als streng spezifische Reaktion bestimmter zytotoxischer Sera dargestellt werden, sicherlich mit grösster Zurückhaltung zu beurteilen, da von anderen Autoren zahlreiche Symptome in der gleichen Kombination bei Injektion verschiedenartiger Substanzen aufgeführt werden, ohne dass ihnen irgend welche Spezifität zuzuschreiben gewesen wäre. Einen ähnlichen kritischen Standpunkt muss man auch den pathologisch-anatomischen Beobachtungen gegenüber einnehmen, die sehr häufig als Beweise strengster Spezifizität verwertet worden sind. Von den leichtesten Veränderungen der Zellen, wie sie z. B. in einer Vermehrung der in den Magendrüsenzellen vorhandenen azidophilen Granulationen (Theohari und Babes [248]) oder in einer Veränderung der Färbbarkeit der Spermatozoen (London [159]) beobachtet worden sind, bis zu den schwersten Degenerationen und Nekrobiosen finden wir alle möglichen Arten der Läsionen, daneben Thrombosen, Hämorrhagien, Veränderungen des Blutbildes, Geschwüre in Magen und Darm, interstitielle Entzündungsherde in Leber, Niere usw.

Ein bisher von wenigen Autoren beschrittener Weg eröffnete sich, als die ausgedehnte Verwertbarkeit der ursprünglich von Bordet beschriebenen Methode der Komplementablenkung allgemein erwiesen wurde. Mit dieser Methode lassen sich noch sehr geringe Mengen von Antikörpern nachweisen, doch ist man bei der Verwertung dieser Resultate zahlreichen Fehlschlüssen ausgesetzt, gegen die man sich nur durch Innehaltung einer erprobten Technik und Ausführung zahlreicher Kontrollen schützen kann. Die letztgenannte Methode scheint uns von den bisher angewandten am sichersten zu sein, um die prinzipielle Möglichkeit der Erzeugung von Zytolysinen und die Frage ihrer Spezifität von neuem aufzunehmen, über die so widersprechende Angaben in der Literatur vorhanden sind.

Als einzelnstehende Beobachtung wollen wir erwähnen, dass Pankreolysin imstande sein soll, in vitro die tryptische Wirkung der Bauchspeicheldrüse aufzuheben (Surmont [247]).

In jüngster Zeit ist von Bayer (13) ein neuer Beitrag zur Technik der zytotoxischen Untersuchung geliefert worden, über dessen Brauchbarkeit von anderer Seite Urteile noch nicht vorliegen. Angeregt durch die Versuche von Kuliabko und Métalnikoff (139) mit kardiotoxischem Serum am überlebenden Herzen schlägt Bayer vor, sich des Nervmuskelpräparates eines kuraresierten Frosches zur Feststellung einer Zytotoxinwirkung zu bedienen. Veränderungen in

der elektrischen Erregbarkeit des Muskels sollen die toxische Wirkung der Sera demonstrieren. Zum Beweis dafür, dass dies überhaupt möglich ist, zeigt er, dass nach Injektion von Saponin die elektrische Erregbarkeit des Muskels herabgesetzt wird, während Cholestearin die Wirkung des Saponins aufhebt. Übrigens zieht Bayer aus diesem interessanten Phänomen der Muskelzellen, die sich analog den Erythrozyten dem Saponin gegenüber als empfänglich erweisen, den Schluss, dass beide gemeinsame Rezeptoren enthalten. Wir werden später weitere Befunde von Rezeptorengemeinschaft zwischen Blutkörperchen und Organzellen erwähnen.

Spezieller Teil.

III.

Die Immunitätsforschung hat sich eigentlich erst in den letzten Jahren systematisch und auf der Basis ausgedehnter experimenteller Untersuchungen mit den Fragen der Immunität gegen das Karzinom beschäftigt. Doch liegen schon aus früherer Zeit einige klinische Arbeiten vor, die allerdings im wesentlichen resultatlos verlaufen sind. Selbstverständlich würde es den Rahmen unserer Arbeit bei weitem überschreiten, wenn wir auch alle die Untersuchungen erwähnen wollten, die von der Ansicht ausgehen, dass das Karzinom einen parasitären Erreger habe. Wir beabsichtigen, uns hier lediglich mit den Experimenten zu beschäftigen, welche unter Benutzung von Tumor- oder allgemein gesagt von Gewebssubstanz bemüht waren, eine aktive oder passive Immunität zu erzielen.

Schon im Jahre 1889 haben Richet und Héricourt (212) das Serum von Hunden und Eseln, die sie mit menschlichen Sarkomzellen immunisiert hatten, zu Heilzwecken in die Geschwülste injiziert. Anfangs glaubten sie, auf diesem Wege vollständige Heilung erzielt zu haben. Später gaben die Autoren selbst an, dass lediglich eine Besserung eingetreten war. Wir nennen ferner Boureau (43), Boinet (35), Gibier (113), Brumer (45), Arloing und Courmont (4a), sowie Poncet und Dor (203). Sie alle haben therapeutische Versuche in der Art unternommen, dass sie verschiedene Tumoren wie Krebs, Sarkom, Melanosarkom Eseln, Ziegen und anderen Tieren injizierten, um die erhaltenen Tiersera zu Heilzwecken zu benutzen. Die mehr oder weniger günstigen Ergebnisse einzelner Autoren bei der serotherapeutischen Behandlung der malignen Tumoren werden allerdings schon von Tirifonoff (250) als unzuverlässig bezeichnet.

Später hat sich Charcot (62) bemüht, bei Affen ein Immunserum gegen das Karzinom herzustellen, während v. Leyden und Blumenthal (148) neben diesen passiven noch aktive Immunisierungsversuche vorgenommen haben. Sie injizierten zunächst präparierten Hundekrebs Kaninchen und geben an, dass sie mit diesem Kaninchenserum einen Hundekrebs zum Verschwinden gebracht haben. Ein anderes Hundekarzinom haben sie durch Injektion frischen Krebsextraktes vom Hunde geheilt, also mittels aktiver Immunisierung. Entsprechende Versuche haben sie dann bei Menschen eingeleitet, und von den drei mit menschlichem Krebs-

extrakt behandelten Fällen wurde der eine gebessert, in den beiden anderen Fällen fiel bei der Sektion der Mangel an Metastasen auf.

Einen anderen Weg schlug Engel (92a) ein. Er versuchte, mit Hilfe des Blutserums Karzinomatöser einen. Antikörper herzustellen. Jeder Kranke erhielt das Serum eines Kaninchen, zu dessen Injektionen er das Blut geliefert hatte. Diese Versuche, das Serum Karzinomatöser als Antigen zu benutzen, sind resultatlos verlaufen. Engel prüfte das Serum der immunisierten Kaninchen auch auf ihre Verwertbarkeit zu diagnostischen Zwecken. Es stellte sich aber heraus, dass mit einem derartigen Immunserum vermischt die Sera Krebskranker keine stärkere Präzipitation gaben als andere Sera. Zu analogen Ergebnissen sind Kullmann (141) und Mertens (166) gekommen.

Maragliano (163) benutzte bei seinen Versuchen die von Kister und Weichardt (135) angegebene Methode der elektiven Absättigung. Er konnte so nach Entfernung des allgemeinen Menscheneiweisspräzipitins mit grösserem Rechte hoffen, ein spezifisches Karzinompräzipitin zu erzielen. Er behandelte Kaninchen mit dem Magensaft von magenkrebskranken Menschen, den er nach der Methode von Salomon (221) gewonnen hatte. Nachdem das so erhaltene Immunserum mit Menschenserum gefällt war, soll die restierende Flüssigkeit eine spezifische präzipitierende Wirkung auf Magenkrebssaft angezeigt haben. In einer neueren Arbeit gibt Maragliano (164) an, dass es ihm gelungen sei, ein absolut spezifisches Krebspräzipitin dadurch zu erzeugen, dass er das von Kaninchen und Ziegen gewonnene Magenkrebsimmunserum zuvor mit einer Mischung dreier bestimmter Eiweisslösungen versetzte.

Loeffler (157) hat das Karzinommaterial, das er Eseln einspritzen wollte, zunächst hohen Hitzegraden ausgesetzt, um seine Virulenz zu schwächen. Das Eselimmunserum benutzte er dann zur Behandlung eines inoperablen Mammakarzinoms, aber ohne deutlichen Erfolg. Salomon (222) teilte Versuche mit, die, ähnlich denen Maraglianos, bezweckten, in dem Serum methodisch mit Karzinommaterial behandelter Tiere nach elektiver Absorption mit normalem Menschenserum ein Reagens auf Krebsserum zu finden. Nur einmal entstand beim Vermengen mit Karzinomserum eine spezifische (?) Präzipitation. Versuche, die anzeigen sollten, ob etwa das Serum des Karzinomkaninchens mit dem Serum Krebskranker versetzt die Hämolyse stärker hemmt als bei Vermischung mit normalem Serum verliefen negativ. Das Serum eines Kaninchens, das mit gepulvertem und getrocknetem Karzinommaterial vorbehandelt war, zeigte angeblich eine ausgesprochene Reaktion nur mit dem Karzinomserum. Leider starb das Tier, bevor es entblutet werden konnte. In der Diskussion zu dem von Salomon gehaltenen Vortrage berichtet Ranzi über eigene Versuche mittels der Komplementablenkungsmethode, welche folgendes Resultat ergeben hatten: Einerseits wirkten eine Reihe von Karzinomextrakten und von Karzinomsera an und für sich komplementablenkend, andererseits gaben gewisse normale Sera kombiniert mit Karzinomextrakten ganz die gleiche quantitative Ablenkung wie Karzinomsera mit Karzinomextrakten. Im

Serum mit Tumoren vorbehandelter Tiere waren keine spezifischen Niederschläge auf Tumorzellen zu erzielen, vielmehr waren die erhaltenen Niederschläge auf menschliches Eiweiss zu beziehen. Auch Fleischmann (unpublizierte Versuche) gelang es in keiner Weise, in lange durchgeführten Versuchen durch Präzipitation oder durch Komplementablenkung Karzinomzellenantikörper im Serum karzinomkranker Menschen zu finden. Liepmann (151) hingegen behauptet als einziger, dass es ihm gelungen sei, durch Injektion getrockneter Substanz von Karzinomen und Sarkomen ein für maligne Geschwülste spezifisches (?) Präzipitin erhalten zu haben. Vidal (258) hat zahlreiche therapeutische Versuche mit karzinolytischen Seris angestellt. Er will dabei beobachtet haben, dass die Heilung bis zu einem bestimmten Punkt fortschreitet, um dann unverändert stehen zu bleiben. Als Ursache dieser Erscheinung hat er nach seinen späteren Berichten (259) gefunden, dass im Organismus durch die Behandlung mit spezifischen Zytolysinen ein Körper entsteht, der die weitere Zellösung hindert. Bemühungen, die darauf hinzielten, diesen hindernden Körper durch ein Antiserum unschädlich zu machen, sollen schliesslich erfolgreich gewesen sein (260).

Einer besonderen Besprechung bedürfen die Versuche Kellings (131), der als Ätiologie des Karzinoms eine Infektion mit embryonalen Zellen der verschiedensten mit der Nahrung aufgenommenen Tiere wie Hunde, Schweine, Schnecken usw. annimmt. Die gewichtigen Einwände, die man dieser gewagten Hypothese entgegengehalten hat, wusste Kelling dadurch zu entkräften, dass er Schneckengewebe, Huhn- und Schweineembryonen implantierte, um Tumoren zu erzeugen. Nach autoritativem Urteil (v. Dungern [86]) ist dieser Versuch als nicht geglückt anzusehen. Ferner behauptete Kelling, im Karzinom fremdartiges Eiweiss und im Serum Karzinomatöser Präzipitine und Hämolysine für die entsprechende Tierart nachweisen zu können. Er glaubt daher, seine Methode als diagnostisches Hilfsmittel empfehlen zu können.

Fuld (108), der diese Resultate als erster einer Nachprüfung unterzog, konnte sie nicht bestätigen. v. Dungern (86) fand zwar auch wie Kelling mitunter im Serum Karzinomatöser Hämolysine gegen fremde Tierarten, doch soll sich dieses Verhalten auch normalerweise zeigen. Und wenn v. Dungern auch die übrigen Befunde in einem oder dem anderen Punkte bestätigt, so wendet er sich trotzdem energisch gegen Kellings Schlussfolgerungen, denen er eine Berechtigung auf Grund des Tatsachenmaterials abspricht. Besonders hebt er hervor, dass die einfache Vorbehandlung mit Blutserum, namentlich bei starker Vorbehandlung schon zu weniger spezifischen Präzipitinen führen kann.

In jüngster Zeit hat Rosenbaum (217) Untersuchungen veröffentlicht, die mit Kellingscher Methode unternommen worden sind. Die Ausschläge, die er bekommt, entsprechen prozentualiter denen Kellings. Allerdings, so fügt er hinzu, seien einige Mängel der Methode darin begründet, dass die Resistenz der Tierblutkörperchen nicht konstant ist und das normale Vergleichsserum gewissen Schwankungen unterliegt.

Überblicken wir das Gesamtresultat aller bisher genannten Arbeiten noch einmal, so müssen wir, wenn wir objektiv sein wollen, zugeben, dass die grossen Hoffnungen, welche sich an sie geknüpft haben, bei weitem nicht erfüllt worden sind. Und was die Mitteilungen von Besserungen und Heilungen bösartiger Geschwülste betrifft, so muss man berücksichtigen, dass es einmal häufig unmöglich ist, von vornherein zu beurteilen, ob die Entwicklung der Geschwülste mehr oder weniger progedient verlaufen wird, und zweitens liegen in der Literatur eine ganze Anzahl von Spontanheilungen maligner Geschwülste vor (vgl. Schöne [232a]). Vorübergehende Besserungen (Verkleinerungen, Reinigung von Geschwürsflächen, Hebung des Allgemeinbefindens) finden sich ausserdem nach den allerverschiedensten therapeutisch versuchten Eingriffen (Röntgen- und Radiumstrahlen, Trypsininjektion, artifizielles Erysipel usw.).

Über den Wert der von Bier (22) inaugurierten Behandlung mit defibriniertem Blut, vor allem Schweineblut, und der von Hofbauer (124a) vorgeschlagenen Behandlung mit Cholestearin, Tierkohle, Rinderserum u. a. auf Grund recht weitgehender theoretischer Erwägungen, kann erst die Zukunft belehren.

Wenn wir uns jetzt zu den Autoren wenden, die nur die experimentelle und weniger die klinische Seite bei dieser so schweren Frage betont haben, so werden wir sehen, dass die hier gewonnenen Resultate uns sicherlich einen wesentlichen Schritt weiter gebracht haben.

v. Dungern (82) gelang es bereits im Jahre 1899, bei Meerschweinchen und Kaninchen nach Behandlung mit Rindertrachealepithel ein Epithelimmunserum zu erzielen: Dieses Serum wirkte zwar auch hämolytisch, obwohl durch die Methodik eine Mitinjektion von Erythrozyten auszuschliessen war, zeigte aber eine stärkere Affinität zum Epithel als zu den roten Blutkörperchen. Später (85) konnte er bei Kaninchen durch Injektion von Kuhmilch ebenfalls ein Epithelimmunserum herstellen. Indessen sind die Versuche, mit Menschenmilch ein entsprechendes Serum zu gewinnen, das zur Bekämpfung des Mammakarzinoms hätte dienen können, bisher erfolglos geblieben. Die mangelnde Spezifität der Epithelsera hätte nicht hindernd im Wege gestanden. Schon v. Dungern hob hervor, dass dieser Umstand wohl eine allgemeine, aber nicht eine lokale Behandlung ausschliesst.

Ein beträchtliches Stück wurde unsere Frage durch die Arbeiten von Jensen (129) gefördert. Dieser Autor machte die Beobachtung, dass bei dem Versuche, einer Anzahl Mäuse Krebsmaterial zu inokulieren, nur ein Teil von diesen Tieren Krebs bekommt, während ein anderer Teil gesund bleibt. Wenn man bei diesen Tieren, die gesund geblieben sind, die Impfung dann ein zweites und drittes Mal wiederholt, so bleiben auch diese Impfungen gewöhnlich erfolglos. Jensen nahm zur Erklärung dieser Befunde einmal eine gewisse Immunität an, andererseits verwertete er die Tatsache, dass gerade die einmal erfolglos geimpften Tiere sich auch später Inokulationen gegenüber resistent erwiesen, zu der Annahme, dass diese Tiere durch die Vorbehandlungen eine künstliche Immunität erlangt haben könnten. Infolgedessen stellte er systematische Untersuchungen

darüber an, wie weit es möglich wäre, die Resistenz der Tiere gegen Krebs durch aktive und passive Immunisierung künstlich zu erhöhen.

Eine besondere Bedeutung erhielten Jensens Beobachtungen durch die Arbeiten amerikanischer Autoren. Gaylord und Clowes (110) beobachteten bei dem Jensenschen Krebs eine Spontanheilung in 55 Proz. der Fälle. Sie führen dies zurück auf die Extravasation von Blut im Tumor, das sie histologisch nachweisen konnten, und erinnern dabei an ihre Versuche, das Blutserum spontan geheilter Mäuse normalem Impfbrei beizumischen, wodurch die Ausbeute sich verschlechtert hatte.

Clowes und Baeslack (68) beschäftigten sich mit der Herstellung von Impfmaterial mit abgeschwächter Virulenz, was natürlich für eine sachgemässe Erforschung der Immunitätsfrage von grosser Bedeutung ist. Es gelang ihnen durch die Einwirkung steigender Temperaturen, die Virulenz eines Impfbreies, der normalerweise 60 Proz. Aubeute ergab, allmählich bis auf 0 abzuschwächen.

Aus einer zusammenfassenden Arbeit von Clowes (67) wollen wir noch folgende Beweise für die Existenz einer Immunität gegen Krebs hervorheben: Mäuse, welche einen durch Impfung übertragenen Tumor spontan zur Abheilung gebracht haben, lassen sich nicht wieder mit einem Tumor von der Virulenz des bereits inokulierten impfen und zeigen auch gegen virulentere Stämme eine gewisse Resistenz. Das Serum spontan geheilter Tiere bewirkt, Tieren mit kleinen Tumoren injiziert, einen leichten aber deutlich heilenden Effekt. Aus dem Umstand, dass Mäuse mit einem bereits in Entwicklung begriffenen Tumor neu injiziertes Krebsgewebe nicht angehen lassen, wird auf das Vorhandensein immunisierender krebsfeindlicher Stoffe im Serum geschlossen. Ebensowenig wie mit einem durch Hitze oder Chemikalien vollständig abgetöteten Krebsmaterial lässt sich mit Nukleoproteiden, die aus höchst virulenten Tumoren gewonnen waren, eine immunisierende Wirkung erzielen.

Ähnlich lauten die Resultate, die Bashford (12) auf Grund zahlreicher Versuche mitteilt. Er gibt an, dass spontan geheilte Krebse, die nicht selten vorkommen sollen, in der Mehrzahl die Tiere gegen weitere Impfungen schützen. Dementsprechend zeigen sich Tiere, die nach Impfung mit einem hämorrhagischen Tumor kleine spontan zurückgehende Geschwülste bekamen, resistent gegen den Jensenschen Tumor. Allgemein lässt sich ferner sagen, dass Inokulationen mit Krebsmaterial, das nicht angeht, die Resistenz steigert.

Die ausgedehntesten Untersuchungen über künstliche Immunität, die an einem überaus grossen Material angestellt sind, stammen aus dem Ehrlichschen Institut von Ehrlich (90, 91) und Apolant (4). Auch sie gehen darauf hinaus, die schon normalerweise stark schwankende Empfänglichkeit der Mäuse gegen das Karzinom im Experiment zu variieren. Ehrlich und seine Mitarbeiter haben dann sich anlehnend an das Prinzip der Vorimpfung mit schwach virulenten Stämmen, wie es die Bakteriologie übt, systematisch mit Spontantumoren, besonders den hämorrhagischen, die sich fast avirulent erwiesen, zu immunisieren begonnen, und nach

wiederholten Injektionen war die erzielte Resistenz fast absolut. Mit völlig abgetötetem Material wurde auch von ihnen eine sichere Wirkung nicht erreicht.

Einen ähnlichen Gedanken, wie ihn Ehrlich verfolgte, leitete Michaelis (179) bei seinen Untersuchungen. Auch er verwandte Material, das, wie er annahm, nicht angehen würde. Er hatte nämlich schon vorher beobachtet, dass ein von grauen Mäusen stammender Krebs sich nicht auf weisse und der Jensensche Tumor nicht auf Berliner Mäuse übertragen liess und umgekehrt. Nach wiederholten Injektionen zeigten aber die behandelten Mäuse keinen Unterschied gegen normale. Ebensowenig vermochte er mit Rattenkrebs eine Immunität zu erzielen. Etwas bessere Resultate erhielt er lediglich durch gelinde Erhitzung, welche die Zellen nicht abtötete, sondern nur abschwächte. Michaelis führt selbst als Grund für diese auffallende Unstimmigkeit zwischen seinen und Ehrlichs Ergebnissen die verschiedene Virulenz der Impftumoren an. Lewin (147a) dagegen gelang es, sowohl Ratten mittels Mäusekrebs, als Mäuse mittels Rattenkrebs zu immunisieren.

Somit war, wenn auch nicht mit Sicherheit, so doch mit grosser Wahrscheinlichkeit zum mindesten für einige Krebsarten die Möglichkeit festgestellt, aktiv eine Immunität erreichen zu können. Infolgedessen lag es nahe, zu untersuchen, ob nicht auch andere Gewebe imstande sein können, immunisatorisch zu wirken, d. h., ob die Karzinomimmunkörper streng spezifisch seien. Versuche in dieser Art wurden von Bashford (12) und unabhängig von ihm von Schoene (232) und Michaelis und Fleischmann (180) unternommen. Bashford (12) fand, dass man durch Vorbehandlung mit Mäuseblut immunisieren kann; Serum war unwirksam. Schoene (232) erzielte deutlich positive Resultate bei Vorbehandlung mit Mäuseembryonen, geringere mit Mäuseleber. Unsicher blieben die Ergebnisse mit Mäusehoden und 5 Tage alten Hühnerembryonen. Michaelis und Fleischmann (180) konnten nach wiederholter Immunisierung mit normaler Mäuseleber eine nicht sehr hochgradige, aber zweifellos vorhandene Immunität gegenüber den Kontrolltieren feststellen. Eine Vorbehandlung mit Kuhmilch oder chinesischer Tusche erwies sich nach Michaelis und Fleischmann als unwirksam. Endlich hat Borrel (41) mit Leber und Milz zu immunisieren vermocht, und Lewin (147a) mit normalem Rattenblut beträchtlich gegen ein bei der Maus erprobtes Rattenkarzinom und Sarkom schützen können.

Aus diesen Versuchen lässt sich im Zusammenhang mit den früheren der Schluss ziehen, dass es eine Immunität gegen Karzinom gibt, wenn sie auch nicht ganz spezifisch ist. Welcher Art die Immunkörper sind, darüber lässt sich vorläufig noch nichts aussagen. Michaelis und Fleischmann (180) haben Untersuchungen darüber angestellt, ob sich überhaupt Antikörper im Blute von Versuchstieren nachweisen lassen. Ihre Versuchstiere waren eine Reihe weisser Mäuse, die nach Transplantation mit einem von grauen Mäusen herrührenden Stamm zunächst erbsengrosse Tumoren bildeten, welche aber einige Wochen später sämtlich zur Abheilung gelangten. Sie stellten fest, dass das Serum dieser Tiere weder

Krebszellen in vitro löste, noch agglutinierte. Auch die Methode der Komplementablenkung ergab ein absolut negatives Resultat.

Im Anschluss an die Befunde ist es vielleicht von Interesse darauf hinzuweisen, dass selbst bei einer sicheren Infektionskrankheit wie der Vakzine der Nachweis von Antikörpern bisher unmöglich gewesen ist. Wenigstens teilen Heller und Tomarkin (122) mit, dass sie bei vakzinierten Rindern trotz zahlreicher eingehender Versuche Antikörper nicht haben nachweisen können. Positive Angaben Joblings (127) werden von diesen Autoren als nicht stichhaltig zurückgewiesen.

Ganz analog ist es Fleischmann (unpublizierte Versuche) trotz langer Bemühungen nicht gelungen, im Serum taubenpockenkranker Tauben, welche sogar Träger eines passiv immunisierenden Serums waren, mittels Komplementablenkung Antikörper zu finden. Es wurde in diesen Versuchen das Serum kranker bzw. geheilter Tauben mit dem Extrakt der epithelialen Tumoren der Taubenpocken vermischt und das Gemisch auf Komplementablenkung geprüft. Man muss daran denken, dass der Mechanismus der Immunität bei diesen exquisit infektiösen Erkrankungen ein von der Immunität anderer Infektionskrankheiten abweichender ist.

IV.

Der Gedanke, übermässig gewucherte Zellen durch Zytolysine zur Auflösung zu bringen, welcher im letzten Grunde die Frage der Karzinomimmunisierung beherrscht, ist auch zur Behandlung der Krankheiten, die auf einer pathologischen Wucherung der Elemente des hämatopoetischen Apparats beruhen, wie z. B. der Leukämie geprüft worden. Der Weg, auf dem man vorging, war zunächst der, dass man Blutbestandteile oder blutbildende Organe injizierte in der Hoffnung, spezifische Sera herstellen zu können. Allerdings sind von den Autoren theoretische Fragen über Leukotoxine viel ausführlicher behandelt worden als therapeutische.

Als erster hat sich Metschnikoff (168) um die Gewinnung eines antileukozytären Serums bemüht. Er hat durch Injektion von Rattenmilz in Meerschweinchen ein Serum erhalten, das zuerst auf uninukleäre Leukozyten toxisch wirkte, dann auf multinukleäre und schliesslich auch auf Mastzellen. Das Serum von Meerschweinchen, denen er Kaninchenlymphdrüsen injiziert hatte, war gegen uni- und multinukleäre Leukozyten wirksam.

Delezenne (72) hat merkwürdigerweise durch Injektion allein von Hundeserum ein gegen den Hund gerichtetes Leukotoxin erhalten. Besredka (21) betont die hämolytische Wirkung seiner durch Knochenmark und Lymphdrüseninjektion gewonnenen Sera. Wiederholte geringe Dosen seines Leukotoxins übten einen Reiz auf das lymphatische Gewebe aus. Auch ein Antileukotoxin vermochte er zu bereiten. Ähnliche Beobachtungen über leukotoxische Sera liegen noch von Funck (109) und Bierry (25) vor. Auf die gefundenen geringen Unterschiede

in der Wirksamkeit den einzelnen Zellarten gegenüber ist wohl kein grosses Gewicht zu legen.

Flexner (100) injizierte leukotoxische Sera, die durch Vorbehandlung mit Milz, Knochenmark oder Lymphdrüsen erhalten worden waren, und beobachtete darnach eine Schwellung der genannten Organe. Histologisch konnte festgestellt werden, dass das Myelotoxin auch Milz- und Lymphdrüsen schädigt, während Spleno- und Lymphotoxin das Mark nur unbedeutend angreifen. Nach Injektion einer Meerschweinchen-Lymphdrüsenemulsion in Kaninchen erhielt Ricketts (214) ein lymphotoxisches Serum; der Einverleibung dieses Serums folgte zuerst eine intensive Leukopenie mit Verminderung der Resistenz der Tiere gegen Infektion, dann, wenn das Tier am Leben blieb, eine Leukozytose mit einer manifesten Vermehrung der Resistenz gegen dieselbe Infektion. Das Serum enthielt daneben noch ein Endotheliotoxin, das, in seröse Höhlen injiziert, Desquamation und Degeneration der Endothelzellen bewirkte. Das Entstehen einer Leukopenie mit folgender Hyperleukozytose nach Behandlung mit einem leukotoxischen Serum ist noch von Gladin (115) beobachtet worden. Diese und andere erhobenen Befunde treten, wie spätere Untersuchungen zeigen, als Folge der mannigfachsten Injektionen auf und entbehren also der Spezifität. Sulli (246) hat ebenfalls ein myelotoxisches Serum herstellen können.

Pomeratrow (202) erzeugte bei Kaninchen durch Einspritzung von an Leukozyten reichen Meerschweinchen-Peritonealexsudaten ein leukotoxisches Serum. Kleine Dosen dieses Serums verminderten die Resistenz der Bauchhöhle gegen Infektion; nach grossen Dosen trat schnell eine starke lähmende Wirkung ein.

Lucatello und Malon (160) haben ein von Kaninchen und Ziegen gewonnenes leukolytisches Serum zu therapeutischen Zwecken bei Leukämikern verwendet. Sie verfuhren folgendermassen: Aderlassblut von Leukämikern wurde mit Kaliumoxalat versetzt und zentrifugiert. Hatten sich dann Plasma und Blutkörperchen getrennt, so wurde die weisslichgraue, ausschliesslich aus Leukozyten bestehende oberste Schicht der Blutkörperchen abgenommen und Ziegen intravenös bzw. Kaninchen intraperitoneal injiziert. Das Serum der so behandelten Tiere, das in vitro eine zytolytische Wirkung aufwies, wurde drei Luetikern eingespritzt. Sein Einfluss bestand in einer Verminderung der Zahl der kreisenden Leukozyten und in einer Verkleinerung der hypertrophischen Milz.

Beachtenswert ist die Beobachtung Christians (64), dass Bakterien, welche in einem aufbewahrten Serum wachsen, Leukotoxine erzeugen, und dass es hämolytische Sera ohne leukotoxische Wirkung gibt, aber keine leukotoxischen ohne hämolytische Wirkung. Ein solches leukotoxisches und gleichzeitig hämolytisches Serum lieferten ihm Kaninchen, denen er Milz, Leber oder entblutete Nieren von Ratten intraperitoneal injiziert hatte. Ein ähnliches Resultat teilen Christian und Leen (65) mit; doch behaupten sie, dass die Leukozidine der nephro- oder hepatolytischen Sera nicht streng artspezifisch sind. Die Anwesenheit der Leuko-

zidine wird aus dem Aufhören der amöboiden Bewegung im Thermostaten erschlossen.

Als wichtigste Ergebnisse der Untersuchungen von Foà (103) ist mitzuteilen, dass die einzelnen Tierarten auf die Einverleibung derselben parenchymatösen Elemente verschieden reagieren, und dass es nicht gleichgültig ist, ob man zur Gewinnung eines Leukotoxins Lymphdrüsen oder Knochenmark verwendet. Das Serum von Meerschweinchen, denen er Lymphdrüsenemulsionen injiziert hatte, begünstigt die gelatinöse Umwandlung des Knochenmarks, ein Befund, den allerdings auch schon die Injektion normaler Sera hervorruft. Entsprechend gewonnenes Enten-, Huhn- und Gänseserum zeigte starke hämolytische Wirkung, wenn auch die injizierte Emulsion fast kein Blut enthielt. Nach Vorbehandlung mit Knochenmark erhält das Serum des Meerschweinchens, der Ente und des Huhns die Fähigkeit, die Blutbildung und die produktive Tätigkeit der Lymphdrüsen und der Milz anzuregen. Bei entsprechend behandelten Gänsen war das Resultat unbeständig. Wiederholte Injektionen von Kaninchenmilz bewirken bei Huhn und Ente eine Vermehrung der Lymphozyten im Blute, in der Milz, in den Lymphdrüsen und im Knochenmark.

Die Genauigkeit und die Beständigkeit der Versuche von Foà wird durch die interessante Arbeit von Cesaris-Demel und Sotti (76) bestätigt. Die letztgenannten Autoren beschäftigten sich mit der Frage nach der Wirkung einer experimentellen Infektion mit vorangehender oder folgender Injektion verschiedener zytolytischer Sera. Bei derartiger Anwendung eines myelotoxischen Serums entstehen Degenerationen und Phagozytose der Lymphozyten im Knochenmark sowie hämorrhagische Infektion. Nephro- und Hepatotoxine in kleinen Dosen verschlimmern die Infektion und geben ihr ebenfalls einen hämorrhagischen Charakter. Das Hepatotoxin bewirkt gleichzeitig in der Leber multiple Zellneubildungen, welche der Ausdruck eines funktionellen reparatorischen Reizes sind. Pathologisch-anatomisch findet man albuminöse, sowie fettige Degeneration und Nekrose, mitunter auch entzündliche interstitielle Infiltration, deren Fortschreiten durch den Tod der Tiere verhindert wird. Als spezifisch wirksam können diese Sera nicht bezeichnet werden, da sich bei der Anwendung des einen wie des anderen Tieres Nieren und Leber verletzt finden, ohne dass es leicht zu entscheiden wäre, wo die Wirkung am grössten ist. Der hämolytische Charakter der Infektionen, welcher also durchgehends mit einer die Einführung der Infektionserreger begleitenden Injektion zytolytischer Sera erzielt werden kann, muss in der Mehrzahl der Fälle auf Kosten einer verminderten Blutgerinnbarkeit gesetzt werden.

Wir möchten noch erwähnen, dass França (105), geleitet von der Annahme, dass die bei der Tollwut entstehenden Knoten aus mononukleären Leukozyten sich zusammensetzen, ein leukotoxisches Serum zur Behandlung der Wut versucht hat. Dieses Serum, das mit Hundemilz hergestellt und in vitro stark leukotoxisch war, hat bei einem wutkranken Hund und einer wutkranken Frau eine merkliche Besserung hervorgerufen.

Nach den aufgeführten Arbeiten wird man zugeben müssen, dass es im allgemeinen möglich ist, ein leukotoxisches, wenn auch nicht ganz spezifisches Serum zu gewinnen. Im Gegensatz zu derartigen Seris, deren therapeutische Verwendung nirgends eingehender erprobt worden ist, hat ein anderes Verfahren, welches seine Erfolge vielleicht einer Leukozytenzerstörung verdankt — die Röntgenbestrahlung — bessere Resultate gezeitigt.

Linser und Helber (155) haben behauptet, dass im Serum eines mit Röntgenstrahlen behandelten Tieres ein Leukotoxin entsteht. Durch die genannten Strahlen soll nämlich ein Zerfall der weissen Blutkörperchen im kreisenden Blute eintreten — am wenigsten widerstandsfähig sollen die Lymphozyten sein — und die Zerfallsprodukte bewirken wahrscheinlich die Entstehung des Toxins. Das durch Röntgenbestrahlung im Serum auftretende Leukotoxin ruft, wenn es anderen Tieren injiziert wird, einen starken Leukozytenzerfall im kreisenden Blute hervor. Dass diese Strahlen wirklich ein starkes, zellzerstörendes Vermögen besitzen, wird nach Heile (121), abgesehen von der starken Vermehrung von Kernzerfallsprodukten im Urin nach Röntgenbehandlung, experimentell dadurch bewiesen, dass die Milz eines bestrahlten Tieres stark verdauende Eigenschaften hat, während sie der Milz eines Kontrolltieres fehlen.

Curschmann und Gaupp (71) haben mitgeteilt, dass sich auch im Blute des Leukämikers durch die Einwirkung der Röntgenstrahlen ein spezifisches Leukotoxin bildet. Letzteres ist imstande, Leukozyten im kreisenden Blute von Versuchstieren und normale menschliche Leukozyten in vitro elektiv zu zerstören. Nach der Injektion des Serums soll zunächst eine kurzdauernde Leukopenie auftreten, dann eine Hyperleukozytose bzw. Wiederherstellung der früheren Leukozytenzahl, an die sich erst einige Stunden nach der Injektion die typische Röntgenhypoleukozytose anschliesst.

Zu ganz anderen Resultaten sind Klieneberger und Zoeppritz (137) gelangt. Sie haben bei unmittelbarer Einwirkung eines Röntgenserums keine Veränderung der amöboiden Beweglichkeit der Leukozyten finden können. Das Serum erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelter Menschen hat ebenfalls Kaninchenleukozyten in vitro nicht aufzulösen vermocht. Weitere Versuche veranlassen die Autoren zu bestreiten, dass bei der Bestrahlung der Leukämie, Pseudoleukämie und des Lymphosarkoms ein menschliche Leukozyten in vitro zerstörendes Zellgift entstehe. Die von Curschmann und Gaupp gefundene sekundäre Hypoleukozytose bezeichnen sie als inkonstant.

Es hat sich, wie begreiflich, über die Röntgenbehandlung der Leukämie eine ausgedehnte Literatur angesammelt, die aber zum grössten Teil kasuistisch ist. Wir wollen aus naheliegenden Gründen nur noch einige experimentelle Arbeiten erwähnen.

Stursberg (245) schliesst aus der anfänglichen Abnahme der Harnsäureausscheidung bei bestrahlten Leukämikern und Pseudoleukämikern mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass die Röntgenbestrahlung die Leukozytenbildung herabsetzt.

Durch Bestrahlung des Blutes soll nach Schwarz (18) ein Stoff im Blut auftreten, der die polynukleären Leukozyten durch Chemotaxis anzieht. Darauf soll auch der initiale Harnsäureanstieg beruhen. Die Röntgenleukopenie wird von ihm ebenfalls auf Beeinträchtigung der Leukozytenbildung zurückgeführt.

Für die Annahme eines Leukotoxins sind noch Milchner und Wolf (183) eingetreten. Allerdings haben ihre Argumente keine grosse Beweiskraft. Sie geben selbst zu, dass die Leukozytenzahl nicht regelmässig sinkt und nicht von der Bestrahlungsdauer abhängt. Es wird wohl bei allen diesen Arbeiten viel zu wenig berücksichtigt, wie weit schon durch Injektion normaler oder irgendwie anders behandelter Sera die Leukozytenzahl beeinflusst werden kann.

Grössere Beachtung erfordern vielleicht die Untersuchungen von Linser und Sick (156). Die Autoren haben in allen Fällen eine erhebliche Verminderung der Leukozytenzahl, eine grössere Stickstoffausscheidung, sowie eine Vermehrung der Harnsäure und Purinbasen im Urin beobachtet. Auch die Harnsäure im Blut soll beträchtlicher sein. Diese Befunde werden gleichfalls durch das Entstehen eines Leukotoxins erklärt.

Schmidt und Géronne (230) geben an, dass sie bei nephrektomierten Tieren einen rascheren Leukozytenschwund nach der Röntgenbestrahlung beobachtet haben, als bei gesunden Tieren. Dieser Befund soll nach ihrer Angabe darauf beruhen, dass sich das Leukotoxin nach der Nierenexstirpation im Blut anhäufen muss und deshalb schneller wirken kann.

Wenn auch eine therapeutische Beeinflussung der Leukämie durch die Röntgenstrahlen nach dem ungeteilten Urteil der Kliniker feststeht, so ist doch nach dem absolut verneinenden Resultat von Klieneberger und Zoeppritz die bisherige Annahme eines Leukotoxins als noch unbewiesen vorläufig von der Hand zu weisen.

Zum Schluss sei erwähnt, dass Noguchi im normalen Serum einiger Kaltblüter Leukotoxine beschrieben hat (vergl. Sachs 220).

V.

Wir haben bereits im ersten Teil auseinandergesetzt, dass die Annahme, der Organismus würde die Resorption zellulärer Elemente mit der Bildung spezifischer Antikörper beantworten, nicht nur zu Untersuchungen am Blutserum Karzinomatöser geführt hat, sondern auch zu solchen bei Graviden, namentlich bei Eklamptischen und sogar zu Untersuchungen bei Individuen, die mit Parasiten behaftet sind.

Die Hoffnung, dass die Anwendung der Lehre von den Zytotoxinen namentlich die Pathogenese der Nephritis gravidarum und der Eklampsie aufklären könnte, hat sich nicht bestätigt. Irgend welche gesicherten Resultate in praktischer oder auch theoretischer Beziehung, es sei das gleich vorweg betont, werden noch vermisst.

Als erster hat Weichardt (263) die Anschauung ausgesprochen, dass die Zytotoxine bei der Genese der Eklampsie eine wesentliche Rolle spielen möchten. Seine Theorie geht dahin, dass bei der Zerstörung der Plazentarzellen Toxine frei werden — Verf. nennt sie Synzytiotoxine. Sie werden in der Regel während der Schwangerschaft durch genügend gebildete Antitoxine neutralisiert; bei ungenügender Antitoxinbildung führen sie zur Eklampsie.

Kurze Zeit darauf hat Veit (254) darauf aufmerksam gemacht, es sei nach den Untersuchungen von Kollmann (140) als erwiesen zu betrachten, dass Elemente des die Chorionzotten bedeckenden Synzytiums in die mütterlichen Venen verschleppt und dort aufgelöst werden. Diese Deportation und Auflösung veranlassen ihn, an das Entstehen von Synzytiolysinen zu glauben, welche ihrerseits z. B. mit der Nephritis gravidarum zusammenhängen könnten.

Als experimentelle Stützen für seine Eklampsietheorie hat Weichardt (265) seine Versuche angegeben, in denen es ihm geglückt war, einmal durch Vorbehandlung mit Plazentarbrei Kaninchenserum synzytiolytisch zu machen und ferner durch Injektion einer Plazentaremulsion, die durch Zusatz eines spezifischen Serums aufgelöst war, einige Male bei Kaninchen eklampsieartige Veränderungen an Leber und Niere zu erzeugen.

Dass das Plazentargewebe bei seiner Einverleibung in den Organismus eine gewisse Giftigkeit besitzt, haben schon Charrin und Delamare (63) sowie Scholten und Veit (231) später auch Weichardt (265) aus einer der Injektion folgenden toxischen Albuminurie erschliessen zu dürfen geglaubt.

Nach Vorbehandlung mit Plazenta bei Gänsen und Kaninchen haben Scholten und Veit (231) feststellen können, dass ihr Serum trübe Plazentaremulsion auflöst d. h. synzytiolytisch ist. Dagegen soll das Serum schwangerer Frauen und trächtiger Kaninchen keineswegs regelmässig synzytiolytisch gewesen sein. Die vorübergehende Hämoglobinämie einzelner Schwangerer wird unbedingt mit der Verschleppung und Auflösung von Zotten in Verbindung gebracht. Diese Resultate werden von den Autoren durch eine recht komplizierte Theorie zu erklären versucht.

Im Gegensatz zu den Untersuchern hat Liepmann (150) eine Giftigkeit der menschlichen Plazenta für das Kaninchen nicht feststellen können. Die in wenigen Fällen beobachtete Albuminurie erklärt er für physiologisch.

Angenommen nun, Plazenta einem artfremden Tiere einverleibt, habe wirklich toxische Wirkung, so ist damit noch nichts für die Theorie der Eklampsie bewiesen. Capaldi (48) hat aber Meerschweinchen gleichartige Plazenta injiziert, fand jedoch dabei nie Albuminurie. Ebenso konnte er im Blutserum intraperitoneal mit Meerschweinchenplazenta behandelter Meerschweinchen plazentare Isozytotoxine nur in sehr geringem Grade nachweisen. Er nimmt deshalb an, dass die Plazenta auf den Organismus des trächtigen Tieres keine Einwirkung habe.

Ascoli (7) hat synzytiolytische Sera durch Injektion von Plazenta herge-

stellt. Diese Sera haben weder subkutan noch intravenös Einfluss auf die Schwangerschaft gezeigt, subdural sollen sie aber tödliche Krämpfe veranlasst haben.

Mittels der schon erwähnten elektiven Absorptionsmethode ist es Weichardt (265) angeblich gelungen, ein für Synzytialzelleneiweiss absolut spezifisches Serum herzustellen. Dieses Serum hat Synzytialzellen in wässeriger Aufschwemmung präzipitiert, nicht aber das Blutserum Schwangerer. Deshalb wendet er sich energisch gegen den von Liepmann (150) unternommenen Versuch, biologisch mittels der Präzipitation die Schwangerschaft zu diagnostizieren. Auch Opitz (187), der Liepmanns Resultate einer Nachprüfung unterzog, kam zu völlig negativem Resultate. Die von Opitz und Weichardt (187) eingeleiteten Versuche, synzytiolytische Sera als Heilmittel gegen Eklampsie zu verwenden, sind schliesslich resultatlos verlaufen. Kawasoye (130), der in der Veitschen Klinik ebenfalls die Liepmannschen Versuche wiederholt hat, kommt zu dem Resultat, dass allerdings in einer Reihe von Fällen die Präzipitinreaktion im Serum der Schwangeren gelinge, dass aber eine diagnostische Verwendung nicht möglich sei.

Gegen das Gebäude der ganzen Synzytiolysintheorie wendet sich Wormser (270) mit seinen anscheinend recht genauen Untersuchungen. Er findet, wie es auch von Liepmann angegeben wurde, dass es nicht möglich ist, ein wirklich synzytiolytisches Serum herzustellen, obgleich es von Weichardt, sowie von Scholten und Veit behauptet worden ist. 5 Kaninchen, denen er vorher mit spezifischem Serum vermischte Plazenta injiziert hatte, haben keinerlei Erscheinungen gezeigt, während Weichardt in 3 von 9 Fällen Eklampsie gefunden haben will. Weichardt hat später dieses gegen ihn sprechende Ergebnis mit theoretischen Einwänden zu erschüttern versucht, allerdings mit geringem Erfolg. Ebensowenig kann Wormser bestätigen, dass es, wie Ascoli behauptet hat, möglich wäre, durch subdurale Injektion eines mit Meerschweinchenplazenta vorbehandelten Kaninchenserums überhaupt Krämpfe hervorzurufen. Schliesslich gibt ihm auch die Nachprüfung des Liepmannschen Resultats, wonach das Serum mit Plazenta behandelter Tiere entsprechende Emulsionen präzipitieren sollte, nur negative Ergebnisse.

In einer grösseren Versuchsreihe, die Robert T. Frank (215) angestellt hat, mit Injektion von Kaninchenplazenta in Kaninchen, von Nukleoproteid aus menschlicher Plazenta in Kaninchen, und ebenso von menschlicher Plazentaremulsion selbst, die mit fliessendem Wasser oder mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen wurde, hat überhaupt nur bei Anwendung der letztgenannten Methode das Tierserum eine positive Präzipitinreaktion ergeben. Die Reaktion ist aber auch hier keine spezifische gegen die Plazenta gerichtete, sondern eine schwach menschliche.

König (138) hat mittels der Präzipitationsmethode nach einem plazentaren Antikörper gesucht und will ihn im fötalen Blut sicher, im mütterlichen nur unbestimmt gefunden haben.

Beauvy und Chirié (14) haben mit Komplementablenkung den plazentaren

Immunkörper ebenfalls im fötalen Blut nachgewiesen, während sie ihn im mütterlichen völlig vermisst haben.

Überblickt man diese unstimmigen Resultate, so wird man zugeben müssen, dass, wie wir schon betont haben, ein sicheres positives Resultat noch nicht vorliegt.

VI.

Der gemeinsame Gesichtspunkt, von dem aus wir die in mütterliche Venen verschleppten Plazentarbestandteile und Darmparasiten betrachten können, liegt auf der Hand. In beiden Fällen werden die toxisch wirkenden Produkte aus den resorbierten zellulären Elementen stammen, welche andererseits zur Bildung von Antikörpern Veranlassung geben können. Es liegen bisher über Zytotoxine bei Darmparasiten nur wenige Arbeiten vor.

Fleckseder und von Stejskal (98) haben Kaninchen Emulsionen mechanisch zertrümmerter Proglottiden und Köpfe von Taenia mediocanellata injiziert und so ein Immunserum gewonnen, das diese Emulsionen durch Auflösung der zellulären Elemente klärte, oder klare Filtrate der Emulsionen präzipitierte. Auf lebende Proglottiden wirkte das Immunserum stark bewegungshemmend. Die Autoren fanden ferner im Blute der vorbehandelten Kaninchen Normoblasten, ein Befund, der mit den bekannten Tallquistschen Beobachtungen in Parallele zu setzen ist.

Im Widerspruch mit diesen Resultaten stehen die Untersuchungen, die Langer (144) am Blutserum von 12 Patienten, die mit Tänien behaftet waren, vorgenommen hat. Er hat kein Präzipitin für Bandwurmextrakt in ihnen feststellen können und hat auch mit einem hochwertigen Bandwurmimmunserum einen Übergang von Tänieneiweiss ins Blut nicht nachzuweisen vermocht.

Ghedini (111) hat mit der Komplementablenkungsmethode im Blutserum von Personen, die an schwerer Anchylostomiasis litten, spezifische Antikörper gegen Anchylostomen feststellen können. Ein entsprechendes Resultat hat ihm das Serum von Individuen ergeben, die Ascaris lumbricoides beherbergten.

Für die Bothriozephalusanämie kann man den Nachweis einer infolge resorbierter giftiger Produkte entstandenen Erkrankung durch die Arbeiten von Faust und Tallquist wohl als geführt erachten. Schon vor dieser sicheren Erkenntnis aber haben Isaac und van der Velden (128) an einer mit einem Bothriocephalus latus behafteten Patientin, die klinisch typische Vergiftungserscheinungen aufwies, versucht, die etwa vom Wurm resorbierten Eiweisskörper durch die Präzipitinreaktion zur Kenntnis zu bringen. In der Tat haben sie mit dem Serum der Patientin noch in beträchtlichen Verdünnungen einen Niederschlag erhalten und ebenso bei Kaninchen, denen sie vorher die zur Präzipitation verwendete Lösung injiziert hatten. Es muss sich also in diesem Falle, interessant genug, um eine enterale Immunisierung gehandelt haben. Es bleibt nur zu bemerken übrig, dass dieser Fall noch nicht von anderer Seite bestätigt ist, so dass von einer allgemeinen Gültigkeit vorläufig nicht die Rede sein kann.

Joest (129a) und Gherardini (112) berichten, dass sie weder im Serum von Echinokokken führenden Rindern und Hammeln noch im Serum von Tieren, denen sie Hydatidenflüssigkeit injiziert hatten, spezifische Präzipitine nachweisen konnten, während Fleig und Lisbonne (99) auf Grund ihrer Untersuchungen behaupten, dass die serologische Diagnose auf Hydatiden der Leber mittels Präzipitinreaktion des Blutserums durchaus möglich sei. Auch fünf mit Hydatideninhalt vorbehandelte Tiere geben in ihrem Serum mit den betreffenden Extrakten spezifische Präzipitinreaktion. Ebenso teilen Welsh und Chapmann (267) mit, dass sie bei Echinokokkenkranken ziemlich regelmässig positive Ausfälle der Präzipitinreaktion beobachtet haben. Es wird sogar von ihnen behauptet, dass das Fortbestehen der Reaktion nach der Operation mit Sicherheit deren Unvollständigkeit anzeigt, während negativer Ausfall nichts beweist.

Wenn wir der Disposition unseres allgemeinen Teiles weiter folgen wollen, so müssen wir uns jetzt der Hauptgruppe der Zytotoxine zuwenden, d. h. denen, die durch die verschiedensten Organzellen des normalen Organismus hervorgerufen werden. Am leichtesten konnte der Nachweis von Antikörpern bei den Spermazellen erbracht werden. Wir wollen uns mit ihnen, den Spermolysinen, zunächst befassen und werden uns dabei recht kurz fassen können, da die in Betracht kommenden Arbeiten schon öfter und auch zusammenfassend beschrieben worden sind, z. B. von London (158a).

Nach den Arbeiten von Landsteiner (143) und Metschnikoff (169) ergibt sich, dass Spermatozoen in der Bauchhöhle eines anderen Tieres, das mit entsprechendem Sperma vorbehandelt war, bewegungslos werden. Eine gleiche Wirkung übt das Serum in vitro aus.

Métalnikoff (167) hat die spermotoxische Funktion normaler Sera gegen fremde Sperma erwiesen, London (159) ausserdem ihre gegen die eigenen Spermatozoen gerichtete Wirkung. Ausführliche Untersuchungen über die mikro-chemischen Veränderungen eines der Wirkung eines spezifischen Immunserums ausgesetzten Samenkörperchens rühren ebenfalls von London (159) her.

Männliche Mäuse, denen de Leslie (146) spermotoxisches Meerschweinchenserum injiziert hat, sollen einige Zeit steril gewesen, und ihr Sperma nicht fähig, Spermotoxine zu erzeugen. Salvioli (223) hat ebenfalls die Wirkungsweise der Spermolysine untersucht. Auch durch Injektion von Eiplasma ist es v. Dungern (84) gelungen, Spermotoxine zu erzeugen. Die Deutung, die diesem interessanten Befunde gegeben worden ist, müssen wir aus begreiflichen Gründen wiederzugeben versagen.

v. Dungern hat ausserdem durch Vorbehandlung mit Spermotoxinen das Serum der entsprechenden Tiere antispermotoxisch gemacht und gezeigt, dass selbst kastrierte Kaninchen fähig sind, Antispermotoxine zu erzeugen.

VII.

Mit wenig gesicherten Resultaten bekommen wir es zu tun, wenn wir uns den Hepato- und Nephrotoxinen zuwenden, mit deren Erzeugung unter den verschiedensten Bedingungen sich eine grosse Anzahl von Autoren beschäftigt haben. Wir wollen nicht unterlassen zu betonen, dass es bei der Besprechung der noch folgenden Zytotoxine unser Bestreben sein wird, sie gesondert nach dem Organ, welches zur Vorbehandlung gedient hat, aufzuführen. Indessen werden wir absichtlich, um übermässige Wiederholungen in der Darstellung zu vermeiden, eine gewisse Willkür dabei anwenden, indem wir Arbeiten, die verschiedene Zytotoxine untersuchen, meistens der einen oder anderen Gruppe hinzurechnen und dann gleich erschöpfend behandeln wollen.

Was das Hepatotoxin betrifft, so hat zunächst Delezenne (75) Kaninchen und Enten intraperitoneal Hundeleber injiziert. Das Serum der so behandelten Tiere soll bei Hunden, denen es intraperitoneal oder intravenös in tödlicher Dosis beigebracht wurde, Nekrose und fettige Degeneration der Leber hervorgerufen haben, sowie Verminderung der Harnstoffausscheidung, alimentäre Glykosurie, Auftreten von Leucin und Tyrosin im Urin, d. h. Symptome, die zur Diagnose einer Leberinsuffizienz geführt haben. Bei wiederholten kleinen Dosen bewirkte das Serum chronische Degeneration der Leber, und erwies sich also auch streng spezifisch. Es ist ihm ferner gelungen, mit einem hepatotoxischen Serum Hunde aktiv zu immunisieren; ihr Serum hat andere Hunde gegen hepatotoxische Sera schützen können.

Ebenso hat Deutsch (78) ein antihepatisches Serum bei Kaninchen mittels Meerschweinchen-Leberaufschwemmung gewonnen. Dieses Serum hat in vitro Leberzellen agglutiniert und intraperitoneal bei wiederholter kleiner Dosis Leberzirrhose, in grossen Dosen Nekrose der Leberzellen hervorzurufen vermocht. In geringem Masse hat es aber auch auf eine Kaninchenleber-Emulsion gewirkt. Die Spezifität ist also nicht so streng gewahrt wie bei Delezenne.

Schütze (235) kam zu einem völlig entgegengesetzten Resultat, als er bei Kaninchen, denen er normale Meerschweinchenorgane injiziert hatte, spezifische Zytopräzipitine nachzuweisen versuchte. Während wir unsere Arbeit niederschreiben, sind von demselben Autor neue Versuche (235a) veröffentlicht worden, in denen er, ebenso wie wir es getan haben, mit der Komplementablenkung die Frage nach den spezifischen Zytotoxinen wieder aufnimmt. Auch diese Versuche erlauben wegen der Unbeständigkeit der Resultate nicht, eine Organspezifität anzunehmen, wenn auch in einzelnen Versuchen verschiedene Organextrakte, die mit einem Antiserum behandelt wurden, starke Ausschläge gegeben haben.

Hulot und Ramond (126) berichten über ein spezifisches Hepato- und Nephrotoxin, und sogar über ein Autohepatotoxin. Von Pearce (192) wird darauf aufmerksam gemacht, dass die Wirkung von Sera, die mit nicht gewaschenen Organen gewonnen sind, nur auf ihrem hämolytischen und hämaggluti-

nierenden Vermögen beruht. Mit der Injektion von blutfrei gewaschenen Organen hat er Immunsera erhalten, die mit einziger Ausnahme der Nierenantisera wohl giftige, aber keine spezifische Wirksamkeit aufwiesen. Auch Cafiero (46) kann eine strenge Spezifität der Zytotoxine nicht bestätigen.

Einen anderen Weg zur Prüfung der Leberfunktion sind Bierry und Mayer (28, 29) gegangen. Sie haben Hunden neben dem hepatotoxischen Serum Laktose oder Saccharose injiziert und haben in beiden Fällen pathologische Veränderungen d. h. Ausscheidungen der verschiedenen Zucker gesehen. Sie deuten ihr Resultat als Zeichen einer spezifisch durch das Toxin gestörten Leberfunktion.

Auf Grund zahlreicher mikroskopischen Untersuchungen an den parenchymatösen Organen von Tieren, denen hepatolytisches Serum injiziert worden ist, kommt Sivré (239) zu dem Resultat, dass die Wirkung dieses Serums unbedingt spezifisch, aber sehr unbeständig ist. Dieses bestimmte Urteil wird dadurch etwas erschüttert, dass, wie der Autor selbst berichtet, auch in den anderen parenchymatösen Organen ausser der Leber zahlreiche degenerative Prozesse zu beobachten waren.

Auch Doyon und Petitjean (81) verbürgen eine spezifische Wirksamkeit ihres hepatotoxischen Enten-Serums, das daneben noch Veränderungen der Blutgerinnbarkeit und des Gehaltes des Blutes an Fibrinogen hervorgerufen haben soll, während Woltmann (269) zu dem Schluss kommt, dass die Veränderungen, welche nach der Injektion verschiedener zytotoxischer Sera entstehen, wenig differieren, und dass lediglich das Antinierenserum eine gewisse Spezifität beanspruchen kann.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Arbeiten, die sich fast durchgehend auf unsichere Tierexperimente stützen, hat Forssner (104) es unternommen, in vitro mittels der Präzipitationsmethode die Frage zu untersuchen, ob Organextrakte spezifische Antikörper zu bilden vermögen. Er hat zu diesem Zweck Kaninchen mit Leber, Niere und Milz sowie mit dem Blutserum von Meerschweinchen immunisiert und hat in sehr exakten Versuchen beobachtet, dass im allgemeinen die Reaktion zwischen dem injizierten Organ und dessen Immunserum am stärksten ist, eine schwächere Wirkung aber auch von dem Organ mit einem heterologen Serum ausgelöst wird. Die Erklärung dieses Befundes liegt darin, dass jeder Eiweisskörper neben allgemeinen auch für ihn spezifische präzipitinbildende Gruppen enthält. Der Verfasser hat diese Annahme durch die Methode der partiellen Absättigung mit gutem Glück zu beweisen versucht.

Unabhängig von Forssner sind ähnliche Versuche von Michaelis und Fleischmann (180) angestellt worden. Auch sie beschäftigen sich mit der Frage, ob es überhaupt möglich ist, nach Injektion artfremder Leberzellen spezifische Antikörper nachzuweisen, und verwenden dazu u. a. die Methode der Komplementablenkung. Sie haben durch Injektion absolut blutfrei gewaschener Meerschweinchen- und Mäuse-Leberzellen zunächst ein Serum erhalten, dessen Antisubstanz vornehmlich durch Leberextrakt von Meerschweinchen bzw. Maus, aber teilweise

auch von anderen Organ-Emulsionen (Nieren und Milz) und roten Blutkörperchen gebunden werden konnte. Die nachgewiesenen Organ-Antikörper liessen sich von den im Serum vorhandenen Hämolysin-Ambozeptoren trennen und waren auch nicht identisch mit irgend welchen Eiweiss-Präzipitinen, da solche in den gewonnenen Seris nicht vorhanden waren.

Grund (119, 120), der zu diesen Untersuchungen mittels der Buchnerschen Presse hergestellte Organpressäfte benutzt hat, gibt an, dass er Präzipitine für Leber, Nieren und Muskeln erzeugt habe, die leicht von den Serum-Präzipitinen zu trennen waren; schwerer gelang dies bei den einzelnen Pressäften untereinander. Die Nukleoproteide sollen nicht die Erreger des spezifischen Präzipitins sein. Wir kommen auf die Bedeutung der Nukleoproteide für die Antikörperbildung noch zurück.

Eine relative, d. h. nur in quantitativem Sinne bestehende Spezifität der Zytotoxine ergibt sich auch aus der ausführlichen und gründlichen Arbeit von Sata (227), die wieder das Tierexperiment anwendet. Die Zytotoxine sollen lokal und allgemein wirken. Es treten von Allgemeinerscheinungen Zerstörung der Erythrozyten, Alteration der Gefässwand, Entzündung, Degeneration und Nekrose der parenchymatösen Organe auf; doch scheint es, als ob das spezifische Organ schneller angegriffen werde. Die spezifische Wirkung kann auch durch Injektion in das betreffende Organ — das Gift wird dann an die Zellen gebunden — und in vitro durch Sättigung mit den Zellarten und durch Agglutination festgestellt werden.

Der Wunsch, andere Substanzen wie bluthaltige oder auch blutfrei gewaschene Organemulsionen zur Immunisierung verwenden zu können, hatte sich erhoben, als man sah, dass die Zytotoxine durch die anscheinend bei ihrer Erzeugung unvermeidlich mitentstehenden Hämolysine in ihrer Wirkung sehr stark beeinflusst werden und ihre Spezifität gegen andere gleichartige Organe nicht sehr weit gingen. Daher haben Bierry und Pettit (30) statt der Organe die aus ihnen hergestellten Nukleoproteide verwendet, die, wie sie hoffen, bessere Resultate ergeben würden. Sie haben bei Hunden mit den Nukleoproteiden aus der Leber von Kaninchen ein Serum erzeugt, das energisch zytotoxisch für Kaninchenleber war, aber nur relativ spezifisch. Bierry (26) hat auch mit aus Nieren isolierten Nukleoalbuminen ein nephrotoxisches Serum herstellen können, das Albuminurie und dem Koma ähnliche Symptome hervorgerufen haben soll. Bei Tieren, denen ein durch Nukleoproteide hergestelltes hepatotoxisches Serum beigebracht wurde, haben Bierry und Mayer (27) alimentäre Glykosurie, selbst nach kleinen Gaben von Zucker beobachtet. In einer späteren Arbeit berichtigen die Autoren diesen für Spezifität sprechenden Befund dahin, dass sie früher bei der Abwesenheit von Albumen im Urin auf Integrität der Niere und Spezifität des Hepatotoxins geschlossen haben, dass sie aber nach seither geübten histologischen Untersuchungen diese Annahme nicht mehr aufrecht erhalten können. Sie beseitigen damit ihren Widerspruch mit Bierry und Pettit (30), sowie mit Pearce (192).

Dagegen berichtet Beebe (15, 16), dass Sera, die mit Nukleoproteiden aus verschiedenen Organen erzeugt wurden, spezifische Präzipitin- und Agglutininreaktion gaben und toxisch für die entsprechenden Organe waren. Mit derartigen Seris behandelte Tiere zeigten, wenn sie zur rechten Zeit getötet wurden, die Zeichen einer stark selektiven Wirkung. Im Gegensatz dazu bestreiten wieder Pearce und Jackson (193) das Auftreten von Zytotoxinen nach der Injektion von Nukleoproteiden und geben nur zu, dass diese Körper für den Organismus giftig sind. Armand-Delille und Leenhardt (6) kommen auf Grund ihrer Versuche mit Nukleolalbuminen zu dem Resultat, dass man auf diesem Wege strenger spezifische Zytotoxine erhalten kann, da bei dem gewöhnlichen Verfahren der Immunisierung neben den entsprechenden Antikörpern wahrscheinlich noch polytoxische Substanzen im Serum auftreten.

Bierry und Pettit haben später in Gemeinschaft mit Schaeffer (31, 32) die Untersuchungen über die Injektion von Nukleoproteiden u. a. wieder aufgenommen und teilen als Ergebnis folgendes mit: Die Wirkung der durch Injektion von Nukleoproteiden, Nukleinen und Nukleinsäure erzeugten Sera ist nach Schwere und Spezifität verschieden und anscheinend abhängig von der Herstellungsweise der einverleibten Substanzen. Ausgehend von der Beobachtung von Pearce, der mit Nukleinsäure aus Hundepankreas ein hepatotoxisches und nephrotoxisches, aber gegen Pankreas unwirksames Serum gewonnen hat, berichten die vorher genannten Autoren, dass sie unter Verwendung von Nukleoproteiden und Nukleinsäure der Bierhefe ähnliche Erscheinungen gesehen haben, wie wenn sie die Nukleoproteide aus Säugetierorganen hergestellt haben. Wir erwähnen diesen Befund als beredtes Zeugnis für die mangelnde Spezifität der durch die genannten Organderivate hergestellten Sera. Fiessinger (95), der die Technik dieser Autoren ebenfalls anwendet, kommt zu dem Resultat, dass ein entsprechend hergestelltes hepatotoxisches Serum nicht ganz spezifisch ist, aber doch stärker auf die Leber als auf die Niere wirkt.

Mit den Autozytopräzipitinen beschäftigen sich zwei Arbeiten von Centanni (58, 59), die, obwohl sie nur zum Teil die Leber betreffen, hier besprochen werden sollen. Ausgehend von älteren eigenen Versuchen, nach denen auch Gewebsemulsionen derselben Tierart und von demselben Tier toxisch wirken, sucht er zu erforschen, ob sich Autozytopräzipitine durch Resorption in vitro hergestellter Emulsionen oder von den durch verschiedene akute oder chronische Krankheiten im Organismus zerstörten und resorbierten Geweben nachweisen lassen, und kommt in einem Teil der Fälle zu einem positiven Resultat. Die höchste Wirkung haben einige Formen von langsamem Krankheitsheitsverlauf bei Menschen und Tieren. Ferner präzipitiert das Serum von an Leberdistomatose leidenden Schafen konstant und stark normalen Leberextrakt; aber nur dann, wenn der Extrakt sich in einem intermediären Stadium seiner autolytischen Umwandlung befindet. Das Serum wirkt schwächer auch auf Nierenextrakt sowie auf den Leberextrakt verschiedener Tierarten.

Aus einer späteren Arbeit (60) geht hervor, dass die Zytotoxine, welche gleichzeitig mit der Implantation des entsprechenden Organes injiziert werden, die Aufsaugung dieses Organes beschleunigen, während es wirkungslos ist auf das normale Organ und das implantierte, das schon angeheilt ist. Ein Zytotoxin ferner, welches nach Vorbehandlung mit einer Organemulsion entstanden ist, wirkt auf das betreffende Organ energisch, sobald dieses einer anderen Schädigung ausgesetzt worden ist. Es ist noch nicht möglich, aus diesen Ergebnissen weitere Schlüsse zu ziehen.

VIII.

Wir wenden uns jetzt zu den Nephrotoxinen, soweit sie noch nicht aufgeführt sind. Als erster hat Lindemann (152, 153) mit einem nephrotoxischen Serum experimentiert und gefunden, dass es beim Versuchstiere Albuminurie, Urämie und Tod herbeiführt. Das Serum von Hunden, bei denen er eine toxische Nephritis hervorrief, hat bei gleichartigen Tieren wie ein Nephrotoxin gewirkt. Lindemann erklärt diesen Befund mit der hypothetischen Annahme eines durch das experimentell beigebrachte Gift hervorgerufenen Autonephrotoxins. Eine ähnliche Annahme machen Bierry (26), Nefedieff (185), sowie Castaigne und Rathery (50), die nach verschiedenen Eingriffen wie Unterbindung eines Ureters, einer Arteria renalis u. a. das Auftreten von Nephrotoxinen im Serum beobachtet haben.

Ein Bild über den bisherigen Stand dieser Dinge geben Ascoli und Figari (8), die die Untersuchungen von Lindemann, Nefedieff bestätigen und ausbauen. Nach Ascoli und Figari entstehen Nephrotoxine, d. h. intermediäre Stoffwechselprodukte des Organismus, in dem Nierensubstanz in abnormer Weise abgebaut wird, nicht nur durch Injektion artfremder Nierenzellen, sondern es genügt z. B. auch schon die durch einseitige Nephrektomie gesetzte Überbürdung einer Niere und die dadurch wahrscheinlich veranlasste Störung resp. Steigerung ihres Umbaues. Der chronische Charakter vieler Nephritiden soll mit der Bildung von Autonephrolysinen zusammenhängen. Letzteres erschliessen sie aus den Beobachtungen, dass das Serum eines mit einem kräftigen Heterolysin behandelten Hundes fähig gewesen ist, an anderen Hunden protahierte, nach einer gewissen Latenzzeit auftretende Albuminurie hervorzurufen, und dass Kaninchen mit einseitiger Ureterabklemmung nicht nur isonephrolytisches Serum bilden, sondern, wenn auch inkonstant, Eiweiss im Urin haben. Gegen das erste Argument ist entgegenzuhalten, dass die Albuminurie dort auch ebensogut auf Reste des Heterolysins zurückgeführt werden könnte; gegen das zweite spricht die Inkonstanz der Beobachtungen und die Tatsache, dass auch nach verhältnismässig geringen Eingriffen Eiweiss im Urin auftreten kann.

Anzillotti (3) wendet sich gegen ein Autonephrotoxin, da er nach Unterbindung der Nierenarterien und des Harnleiters mikroskopisch nur geringfügige Veränderungen der anderen Niere hat finden können. Ebenso haben Albarran

und Bernard (2) bei Kaninchen mit unterbundenem Ureter die zweite Niere des operierten Tieres gesund gefunden und mit seinem Serum keine sicheren Resultate erzielt. Letztere Autoren haben überhaupt kein unbedingt spezifisches Nephrotoxin erhalten; Nieren sowohl wie Leber der mit dem angeblich nephrotoxischen Serum behandelten Tiere zeigten degenerative Prozesse.

Übrigens soll der Brei von Nieren und Leber an und für sich schon toxisch sein. Silvestri (238) hat die Giftigkeit intraperitoneal eingeführter Nierensubstanz genauer untersucht. Sie kann bei jungen Tieren den Tod herbeiführen.

Centanni (55) hat verschiedene normale und pathologische Organe anderen Tieren injiziert und gefunden, dass von den normalen, z. B. Niere und Leukozyten Zytopräzipitine bilden, Magen und Nervengewebe nicht. Bei dem pathologischen Material ist der Befund schwankend. Dem Serum venösen Nierenblutes schreibt Fiori (96, 97) eine antitoxische Wirkung zu, so dass dadurch beiderseitig nephrektomierte Tiere gebessert werden. Nierenbrei selbst soll ferner stärker toxisch wirken als das Serum mit ihm behandelter Tiere, und dieses Serum soll das Allgemeinbefinden stärker beeinflussen als die Nieren.

Pearce (191), der wieder Autonephrotoxine zu erzeugen suchte, arbeitete mit Tieren, denen er einen Ureter oder die Nierengefässe unterbunden hatte. Die an der gesunden Niere gefundenen Veränderungen kann er nur auf gesteigerte Funktion, nicht auf Autonephrotoxine beziehen. Untersuchungen auf Isonephrotoxine sind gleichfalls ergebnislos verlaufen, da eine geringfügige Albuminurie als belanglos angesehen worden ist. Sogar Heteronephrotoxine hat er hier nicht finden können. Bemerkenswert ist aber, dass er solche nicht nur mit Hundenieren, sondern auch mit Serum von momentan nierenkranken Hunden hervorgerufen hat. Das unspezifische nephrotoxische Serum gibt dem Serum von Hunden, denen es injiziert wird, gleichfalls nephrotoxische Eigenschaften. Klinische Veränderungen der Niere bei langer Anwendung lassen sich mit ihm nicht erzielen. Diese Ergebnisse, gemeinsam mit denen von Albarran und Bernard (2), stehen fast diametral gegenüber den Resultaten z. B. von Lindemann sowie Castaigne und Rathery.

Niccolini (186) hat ähnlich wie Pearce, wenn er das Serum von Tieren, deren Nieren er geschädigt hatte, anderen gleichartigen injizierte, zuweilen Albuminurie beobachtet; doch legt er ihr die Bedeutung bei, eine isonephrotoxische Wirkung beweisen zu können. Wir wollen als Entgegnung anführen, dass nach den Untersuchungen von Linossier und Lémoine (154) schon die Injektion normaler Sera schwere Nierenstörungen mit Albuminurie veranlassen kann, und dass Cioffi (66) nach Behandlung mit Nephrolysinen, mit Leber-, Nieren- und Hodenextrakt, sowie nach Injektion von Menschenserum, Menschenharn, Kuhmilch u. a. m. schwere Degenerationen in Leber und Niere gesehen hat. Bei Kaninchen haben mit einseitiger Ureterenligatur, Nephrektomie resp. mit Injektion gleichartiger Nierensubstanz Ceconi und Micheli (52) so unbestimmte Resultate erzielt, dass es verwunderlich ist, wenn sie an Isozytotoxine denken wollen. Nach de Renzi (210) verursachen Autonephrotoxine grössere Schädigungen, wenn das

zu resorbierende Organ krank ist. Die Störung der zweiten Niere, welche nach einseitiger Nephrektomie und Unterbindung der Nierenwurzel auftritt, ist, so geben de Renzi und Boeri (211) an, nicht spezifisch, da sie auch durch andere Organe erzielt werden kann.

Le Play und Corpechot (200) haben nach Injektion von Nephrolysinen chronische interstitielle Nephritis beobachtet.

Wesentlich geringer ist die Zahl der Arbeiten, die sich an andere Organe knüpfen. Über Immunsera gegen das Zentralnervensystem hat Delezenne (75) zuerst Untersuchungen angestellt. Er hat von Enten ein wirklich spezifisches Toxin gegen Hundegehirnemulsion gewonnen, das bei Hunden im Gegensatz zu normalem Kontrollserum intrazerebral tödliche Lähmungen hervorruft. Ein entsprechendes Resultat hat Centanni (58) erhalten. Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns ergibt in solchem Falle Vakuolen und Zerklüftung des Chromatins in den Nervenzellkernen. Das Ergebnis von Enriquez und Sicard (93) ist weniger günstig. Auch Ravenna (207) ist es nicht immer gelungen, neurotoxische Sera zu gewinnen, die überdies nicht streng spezifisch waren.

Boeri (34) hat beobachtet, dass durch subarachnoidale Injektion eines neurotoxischen Serums die Erregbarkeit der Hirnrinde erheblich gesteigert wird. Strenge Spezifität ist nicht vorhanden. Das hämolytische Serum ist ebenfalls leicht neurotoxisch. Ausgedehnte Untersuchungen von Sartirana (226) über gleichzeitige Injektion von defibriniertem Blut und Emulsionen von Nervensubstanz, Nebennieren, Schilddrüsen ergeben u. a., dass durch eine solche Kombination die Bildung eines Neurotoxins begünstigt wird. Das Serum ist in vitro neuro- und hämolytisch, in vivo nur hämolytisch. Wir wollen gleich hinzufügen, dass das entsprechend hergestellte epinephrotoxische Serum und das thyreotoxische auch nicht absolut spezifisch waren.

Streng spezifisch soll dagegen das Enten-Neurotoxin sein, das Pirone (199) durch Injektion von Hundegehirn erzeugt hat. Es hat intrazerebral eine mikroskopisch nachgewiesene Entzündung hervorgerufen, während Normalserum keine Schädigung bewirkt. In vitro mit Nervensubstanz vermischt, verliert das Serum seine Giftigkeit. Ein ganz entsprechender Befund wird von Baroncini und Giacometti (11), sowie Armand-Delille (5) mitgeteilt. Im Gegensatz dazu berichtet Rehns (208), dass das Serum von Hunden, denen er Kaninchenhirn injiziert hat, sich nicht neurotoxisch verhalten habe, dass er aber in vitro mit Gehirnsubstanz versetzt, die komplementbindende Funktion des Gehirns zu verstärken vermochte. Also wohl ein indirekter Nachweis von Organ-Antikörpern, der natürlich über die Spezifität nichts aussagt.

Rossi (218) hat getrennt mit der grauen und weissen Substanz des Gehirns immunisiert und dabei verschieden wirkende Antikörper beobachtet. Er hat ausser Neurotoxinen auch Isoneurotoxine bei Meerschweinchen herstellen können. Letztere sollen sich aber nicht als artspezifisch erwiesen haben.

Die Behandlung von Meerschweinchen mit Frosch-Ischiadici kann nach Schmidt (229) ihrem Serum spezifische Agglutinationskraft verleihen und die Fähigkeit, peripherische Neuritiden hervorzurufen.

Der Versuch Donaths (79) mit Neurotoxinen epileptische Krampfanfälle aufzulösen, ist negativ verlaufen.

Gontscharnkow (117) hat ein thyreotoxisches Serum hergestellt, das klinisch Symptome ähnlich denen bei Exstirpation der Schilddrüsen hervorgerufen hat, und pathologisch-anatomische Veränderungen in der Thyreoidea. Mankowsky (162) hat nur bei intravenöser, intraperitonealer und intraglandulärer Injektion Krämpfe beobachtet. Die pathologisch-anatomischen Störungen waren bei der intraglandulären Injektion am stärksten. Weder klinisch noch pathologisch ausgesprochene Veränderungen hat Mc. Callum (47) erzielt mit seinen Seris, die er durch Vorbehandlung mit Schilddrüsen und Nebenschilddrüsen herstellte.

Dagegen haben Demoor und van Lint (77) ein stark thyreotoxisches Serum für Hunde erhalten, das Erscheinungen ähnlich denen einer insuffizienten Schilddrüsenfunktion hervorrief und histologisch Veränderungen an der Drüse erkennen liess. Ebenso haben Portis (204) und Lüdke (161) mit einem Serum, das für Hunde thyreotoxisch war, ein zumteil der Kachexia strumipriva ähnliches Krankheitsbild beobachtet. Allerdings sollen bei Portis auch Leber, Milz und Nieren degeneriert gewesen sein. Slatineau (243) hat eine spezifische Wirkung des thyreotoxischen Serums auf die Schilddrüse nachgewiesen. Kleine Dosen sollen stimulierend wirken; die Absonderung der kolloidalen Substanz soll vermehrt werden. Die Beobachtung Marchettis (164a), dass das Blutserum einzelner an Schilddrüsenaffektionen leidenden Patienten mit einem thyreotoxischen Kaninchenserum Präzipitation gab, konnte von Schütze (235) nicht bestätigt werden.

Die therapeutische Anwendung eines gegen die Schilddrüse gerichteten Serums hat Stradiotti (244) bei drei Basedowkranken unternommen. Zwei Patienten haben zwar an Gewicht zugenommen, doch ist von den Symptomen nur das Zittern gebessert worden.

IX.

Über Ovariotoxine berichten Ceconi und Robecchi (53) sowie Skrobansky (240). Letzterer hat mit Ovarium und Corpus luteum getrennt immunisiert, um die physiologische Bedeutung des gelben Körpers später untersuchen zu können. Die erhaltenen Sera waren hämolytisch oder hämagglutinierend für das zur Immunisierung verwendete Tier, brachten die Eier zur Degeneration und erhöhten die Bewegungsdauer der Spermatozoen. Nur das gegen Kuhovarium gerichtete Immunserum soll die betreffenden Samenkörperchen deutlich agglutiniert haben.

Oya (189) hat Eierstoff und Hodenemulsion zur Vorbehandlung verwendet. Das Orchotoxin hat Chromatolyse und Karyorrhexis in den Epithelzellen der Samenkanälchen hervorgerufen, während das Ovariotoxin keine nennenswerten Veränderungen hervorgebracht hat.

Autoovariolysine, welche durch die wachsenden Eierstöcke ausgelöst werden sollen, benutzt Lüdke (161) zur Erklärung der Chlorose. Wegen gemeinschaftlicher Rezeptoren sollen die Lysine auch auf die Erythrozyten lösend wirken.

Lichtwitz (149) hat gemeinschaftlich mit Fränkel versucht, Corpus luteumsubstanz zur Immunisierung zu verwenden, ebenso Willonghby-Miller (268), der danach Komplementbindung mit homologen Luteinextrakt und dem anderer Organe derselben Tierart enthalten hat. In jüngster Zeit hat Fränkel (107) über einen Fall schwerster Osteomalakie berichtet, der durch Genuss der Milch von einer kastrierten Ziege wesentlich gebessert wurde. Fränkel nimmt in der Milch der Ziege das Vorhandensein von Antioophorin an; biologisch konnte sein Nachweis nicht erbracht werden.

Pankreotoxin hat Surmont (247) dargestellt; das Serum wirkte in vivo toxisch, in vitro antitryptisch; ferner Bierry (24) und Carnot (49), die nur zuweilen vorübergehende Glykosurie trotz schwerer Schädigung des Parenchyms gesehen haben, während Cridallo (70) negative Ergebnisse bekam. Sauerbeck (228) macht darauf aufmerksam, dass die Glykosurie kein Kriterium für die Zerstörung des Pankreasparenchyms ist. Sie hänge vielmehr von den Langerhansschen Inseln ab. Er schlägt vor, nach den Angaben von Schulze (234) durch Unterbindung des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse das Pankreasparenchym bis auf die Inseln zu zerstören, und ein gegen die Inseln gerichtetes Zytotoxin, vermutet er, wird Glykosurie verursachen. Von Bergmann (19) und Guleke (120a) ist es geglückt, gegen die vom Pankreas ausgehende akute tödliche Vergiftung, die sie für eine Autointoxikation erklären, durch vorbehandelnde Einspritzungen mit Trypsin zu immunisieren. Ausserdem hat v. Bergmann gemeinsam mit Bamberg (20) bei experimentell erzeugter Pankreasautodigestion den Antitrypsingehalt des Blutes gesteigert gefunden. Vor Kurzem hat de Meyer (175) nach Injektion von antipankreatischem Serum bei Hunden mehrtägige Zuckerausscheidung im Urin beobachtet. Er führt den Befund darauf zurück, dass das glykolytische Ferment im Blut als Proferment zirkulierte, und erst durch das Produkt der inneren Pankreassekretion aktiviert werde.

Bigard und Bernard (33) berichten über ein epinephrotoxisches Serum, ebenso Abbot (1). Die Wirkung seines Serums besteht vornehmlich in einer starken Zerstörung der Erythrozyten. Trotzdem kann sie nicht auf miteingespritztes Blut zurückgeführt werden, Das Nebennierenserum von Yates (271) agglutinierte vor allem Nebennierenemulsion, während es Erythrozyten nur etwas löste und noch weniger agglutinierte. Thyreoid- und Parathyreoidsera verhielten

sich ziemlich ähnlich. Gildersleeve (114) hat mit einem Nebennierenserum nur leichte klinische Störungen hervorrufen können.

Getrennte Immunisierungen mit der Mark- und Rindensubstanz von Meerschweinchennebennieren hat Leon della Vida (257) unternommen. Die gewonnenen Sera waren in vitro streng spezifisch und mehr oder weniger hämolytisch. In vivo führte nur das Markserum den Tod der Versuchstiere herbei. Pathologisch-anatomisch zeigte in diesem Falle die Marksubstanz der Nebennieren die stärksten Veränderungen, schwächere Nieren und Leber. Hervorzuheben ist eine allen Organen gemeinsame Gefässerweiterung.

Theohari und Babes (248) haben ein höchst spezifisches Gastrotoxin mit emulgierter Magenschleimhaut von Hunden gewonnen. Sie haben die Wirkungen dieses Serums auf den tierischen Organismus klinisch und histologisch sehr genau beobachtet. Grosse intravenös beigebrachte Dosen führen sofortigen Tod herbei, mittlere wirken langsamer unter Erbrechen und Durchfällen. Mikroskopisch wird Kongestion in Magen und Dünndarm gefunden, und feinere Veränderungen in den Zellen der Magenwand. Ein gleicher Befund wird von Lion und Français (156a) angegeben. Auch Bolton (36—39) hat eingehendere Untersuchungen über gastrotoxisches Serum unternommen. Das Resultat seiner neuesten Arbeit spricht dafür, dass es in der Tat durch ein solches Serum möglich ist, isolierte Geschwürbildung im Magen zu erzeugen. Nach Neutralisation der Salzsäure im Magen soll diese Wirkung nicht eintreten, es ist also anzunehmen, dass erst die Salzsäure die durch das Toxin geschädigten Zellen zerstört. In vitro erhält man ein Agglutinin und ein Präzipitin für die löslichen Proteide der Magenschleimhaut. Trotzdem ist die Wirkung des Serums nicht als spezifisch zu bezeichnen, da es auch auf andere Organe eine Wirkung ausübt.

Belonowsky (17) hat sich nun die Herstellung eines antiintestinalen Immunserums bemüht; seine Wirkung war inkonstant. Zweimal ist danach schwere Gangrän des Darms beobachtet worden, manchmal nur Diarrhöen, zuweilen soll auch sie gefehlt haben.

Durch Injektion von Herzemulsion haben Centanni und Ravenna (61) sowie Ferranini (94) kardiotoxische Sera hergestellt, die eine exzitierende bzw. in grossen Dosen lähmende Wirkung ausgeübt haben sollen. Shimokata (237) will mit einem entsprechenden Serum beim Meerschweinchen akute parenchymatöse Myokarditis und Nephritis gesehen haben. Kuliabko und Métalnikoff (139) sind bereits erwähnt worden.

Über ein Metrotoxin hat Schücking (233) berichtet und als Wirkung Schwellung und punktförmige Blutungen der Gebärmutter angegeben; über ein Hypophysenimmunserum und dessen Antiserum Collini (69) — das Zytotoxin hat nervöse Störungen erzeugt; über ein Zyklotoxin und Pigmentolysin berichtet Golowin (116), dem es daran gelegen war, darzutun, dass prinzipiell die Bildung solcher Gifte möglich sei; er gründet nämlich darauf eine Theorie über die Entstehung der bisher noch rätselhaften sympathischen Ophthalmie, die nach ihm

durch von der Verletzung des Auges herrrührende Autozytotoxine veranlasst werden soll.

Uhlenhuth (253) hat mit der Kristallinse vom Rinde Antikörper hervorrufen können, die mit den Kristallinsen fast aller Tiere, aber nicht mit deren Seris reagierten. Wir werden auf diesen auffallenden Befund später noch zurückkommen.

Römer (216) möchte den Altersstar als Zytotoxinwirkung aufgefasst wissen. Er führt eine ganze Anzahl von Punkten an, welche für ein übereinstimmendes Verhalten der roten Blutkörperchen und der Linse sprechen, und zieht folgenden Schluss: Da die Blutkörperchen durch Giftwirkung vernichtet werden, wäre es möglich, dass auch die Linse analog durch Gifte zur Kataraktbildung veranlasst werden könnte. Römers Theorie geht dahin, dass bei der senilen Umwandlung des Organismus Autozytotoxine auftreten, die spezifische Affinität zu den Linsenbestandteilen besitzen. Durch solche allerdings hypothetischen Antikörper müssten die Linsenfasern ähnlich geschädigt werden wie die Erythrozyten durch die Hämolysine, vorausgesetzt, dass sie nicht von den sekretorischen Apparaten des Auges retiniert werden. In Gemeinschaft mit Hess (123) hat der Autor nachgewiesen, dass die Netzhautelemente zahlreiche freie komplementbindende Affinitäten besitzen. Ausserdem ist es ihnen geglückt, spezifische Lysine gegen Netzhautstäbchen zu erzeugen.

Eine wesentliche und praktische Bedeutung mussten die Kenntnisse von den Organzellantikörpern erlangen, seitdem durch Wasserman, Neisser und Bruck (261a) die bekannte Methode zum Nachweis luetischer Infektion angegeben worden war. Dass es sich bei den mittels der Komplementablenkung nach Wassermann im Blute von Luetikern nachgewiesenen Substanzen nicht um spezifische Antikörper gegen den Lueserreger oder gegen andere spezifische Produkte handeln konnte, wurde klar mit der Erkenntnis von der Ersetzbarkeit des Antigens. Es stellte sich nämlich heraus, dass zur Ausführung der Reaktion nicht nur spirochätenreiche Organe hereditär-luetischer Kinder als Antigen verwendet werden konnten, sondern auch Extrakte aus normalen Organen (Levaditi und Marie [147], Weil und Braun [266a] Fleischmann [99a]) usw., sowie alkoholische Extrakte und sogar Substanzen bekannter chemischer Konstitution wie Lezithin, Cholestearin, ölsaures Natron u. A. Da wir Sicheres über die bei dem Ablauf der Luesreaktion sich abspielenden Vorgänge nicht wissen, so ist entschieden auch die Ansicht derjenigen Autoren nicht von der Hand zu weisen, welche den mittels der Reaktion nachweisbaren Substanzen die Natur von Organzellantikörpern zuschreiben. Unter den Autoren, welche einer derartigen Anschauung zugeneigt haben, vielleicht auch noch zuneigen, wären etwa Michaelis (178), Weil u. A. zu nennen. Man müsste sich vorstellen, dass unter dem Einfluss der Infektion Organzellen zur Resorption gelangen und unter Überwindung des Horror autotoxicus zur Bildung von Autoantikörpern Veranlassung geben. Nach unserer jetzigen Auf-

fassung teilen wir allerdings mehr die Anschauung derjenigen, (Elias, Neubauer, Porges und Salomon [92] u. A.) welche als Grundlage der Reaktion eine Kolloidreaktion zwischen Luesserum und den Lipoiden der Organextrakte sehen.

X.

Eigene Versuche.

Wenn wir in den vorausgehenden Kapiteln anfangs ausführlicher, später kürzer auf die einzelnen Arbeiten eingegangen sind, so bitten wir zu berücksichtigen, dass es uns nur daran gelegen war, einen Überblick über dieses grosse Gebiet zu geben. Wir hatten also die Pflicht, nachdem einmal die wichtigsten Punkte verständlich gemacht waren, nur wesentlich neue Momente eingehender zu besprechen. Sicher genügt aber auch dieser Abriss, um uns die Erkenntnis zu verleihen, dass vorläufig in theoretischer Beziehung nicht viel und in praktischer wenig wirklich Gesichertes zu Tage liegt trotz der zahlreichen Arbeiten, und trotzdem gerade dieses Gebiet wegen seiner engen Beziehungen zu der praktischen Medizin soviel Ausbeute versprochen hatte. Die Ursache dieses Verhaltens liegt, wie wir auch schon erwähnt haben, teils in der angewendeten Technik, teils in dem Fehlen hinreichender Kontrolluntersuchungen.

Bei den bisher vorliegenden widersprechenden Ergebnissen haben wir erneut in Fortführung einer früheren Arbeit von Michaelis und Fleischmann (180) den Wunsch gehabt, uns, unter Verzicht auf das Experiment in vivo, nur über das prinzipielle Vorhandensein von Antikörpern und über den Grad ihrer Spezifität in vitro ein Urteil zu verschaffen.

Wir haben bei unseren Versuchen Kaninchen mit Meerschweinchen- resp. Mäuselebern vorbehandelt und das Serum dieser Tiere auf die Affinität zu verschiedenen Organen mittels der Komplementablenkung geprüft.

Zunächst haben wir uns regelmässig davon überzeugt, ob das Serum unseres Versuchstieres wirklich Organantikörper enthalte. Als Beispiel diene folgendes Protokoll (No. 1).

Der Meerschweinchenleberextrakt wird folgendermassen hergestellt: Einem durch Karotisdurchtrennung entbluteten Tiere wurde ein Stück Leber entnommen, gewogen, im Mörser fein zerrieben, mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1 : 5 versetzt und durch Gaze filtriert. Die Durchspülung der Leber von der Vena portae aus zum Zwecke der völligen Blutentfernung haben wir in diesem Versuche unterlassen, da wir von früheren Untersuchungen her wissen, dass die bei der Injektion von Organextrakten entstehenden geringen Hämolysine auch durch Injektion vollständig blutfrei gewaschener Organe entstehen, also nicht auf die Mitinjektion der jedenfalls nur sehr geringen Menge von Blut zu beziehen sind.

Das Kaninchenserum 107 entstammt einem Tier, das zweimal in zehntägigem Intervall eine Injektion von mehreren Kubikzentimetern einer Meerschweinchenleberemulsion erhalten hatte. Die Blutentnahme erfolgte 11 Tage nach der letzten

Injektion. Es wurde das klare Serum verwendet, das sich über Nacht im Eisschranke abgehoben hatte.

Als Komplement wurde frisches Meerschweinchenserum benutzt, stets in einer Menge von 0,1 ccm, als Ambozeptor diente das Serum eines Kaninchens, das wiederholt mit Injektion einer 5proz. Hammelblutkörperaufschwemmung behandelt worden war. 0,002 ccm von dem Serum dieses Tieres löste mit 0,1 Komplement 1 ccm einer 5proz. Blutkörperchenlösung in 2 Stunden. Zur Blutkörperchengewinnung wird Hammelblut durch Aderlass entleert, durch Schütteln mit Glasperlen defibriniert und sorgfältig gewaschen durch wiederholtes Zentrifugieren mit physiologischer Kochsalzlösung. Der Blutkörperchenbrei wurde dann zu einer 5proz. Aufschwemmung mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Alle zum Versuche verwendeten Substanzen enthielten stets in 1 ccm Gesamtvolumen die gewünschte Menge wirksamer Substanz.

Protokoll 1.

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Meerschweinchenleberextrakt		0,2	0,05	0,2	0,05	—	0,2	0,05	—	0,2	—
Kaninchenserum, 107		0,2	0,2	—	—	0,2	—	—	—	—	—
Normal-Kaninchen-Serum		—	—	—	—	—	0,2	0,2	0,2	—	—
Komplement (Meersch.-Serum		0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Physiologische Kochsalzlösung		1,6	1,75	1,8	1,95	1,8	1,6	1,75	1,8	1,8	2,0
Hämol. Ambozeptor		0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002	0,002
5 % Hammelblut		1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Lyse	nach $^1/_2$ St.	—	—	—	kompl.	in 10′ kompl.	—	kompl.	in 10′ kompl.	—	in 20′ kompl.
	nach 2 Std.	—	Spur	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	—	kompl.

Aus Protokoll 1 ergibt sich, dass das Serum des mit Meerschweinchenleber vorbehandelten Kaninchens (107) im Gegensatz zu einem normalen Serum deutliche Affinität zu einem Meerschweinchenleberextrakt hat (vergl. Röhrchen 1 und 2 sowie 6 und 7), während es mit Meerschweinchenserum keine Reaktion gibt (vergl. R. 5). Schon aus diesem letzten Verhalten sehen wir, was wir später noch weiter ausführen werden, dass diese im Serum vorhandenen Antikörper also wohl mit den Organzellenextrakten, aber nicht mit dem den Organextrakten homologen Serum reagieren. Die übrigen Röhrchen dienen zur

Kontrolle, dass einerseits weder der Leberextrakt (vergl. R. 3 und 4) noch die verwandten Sera (vergl. R. 5 und 6) die Hämolyse hemmen, andererseits der Leberextrakt selbst keine Blutkörperchen löst (vergl. R. 9) und die Hämolyse allein glatt von statten geht (vergl. R. 10).

Wir haben in dieser Weise drei Kaninchen (Tier 107, 109 und 110) mit Meerschweinchenleber in etwa 8—10tägigen Zwischenräumen vorbehandelt und bei allen dreien teils schon nach der zweiten Injektion, stets aber nach der dritten Injektion Organantikörper im Serum mit Sicherheit nachweisen können. Ein entsprechendes Resultat lieferte uns ein Kaninchenserum, das mit Mäuseleber vorbehandelt war, und welches wir der Güte des Herrn Professor Leonor Michaelis verdanken.

Man könnte gegen das genannte Resultat den Einwand erheben, dass die Organantikörper nichts anderes wie Hämolysine seien, welche durch die mit eingespritzten Erythrozyten hervorgerufen wären. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass, wie z. B. Michaelis und Fleischmann (180) einwandsfrei nachgewiesen haben, Leberzellen und rote Blutkörperchen gewisse gemeinsame Rezeptoren besitzen und daher auch die Leberzellinjektion die Entstehung hämolytischer Ambozeptoren bewirkt, die allerdings durch Leberzellen vollkommen gebunden werden können. Wir haben nun, um den obigen Einwand gänzlich zu entkräften, unser inaktiviertes Leberzellantiserum, das, wie ein Vorversuch zeigte, eine nur ausserordentlich geringe Menge hämolytischer Ambozeptoren für Meerschweinchenblut überhaupt enthielt, mit Erythrozyten des Meerschweinchens vermischt und durch mehrstündiges Stehenlassen die hämolytischen Ambozeptoren aus dem Serum entfernt.

Das überstehende Serum wurde nun nochmals auf die Affinität zu den Leberzellen geprüft.

Protokoll 2.

		1	2	3
Meerschweinchen-Leberemulsion 1 : 15 .		0,2	0,2	—
Serum 109, frei von hämol. Ambozeptor		0,3	0,2	0,3
Komplement, Meerschweinchenserum . .		0,1	0,1	0,1
Hämol. Hammelblutambozeptor		0,002	0,002	0,002
Hammelblut 5 %		1,0	1,0	1,0
Lyse		—	—	kompl.
		—	—	kompl.

Aus Protokoll 2 folgt, dass das von den hämolytischen Ambozeptoren befreite Serum unverändert eine starke Affinität zu den Meerschweinchenleberzellen zeigt. Es war jetzt unsere Aufgabe, den Grad der

Spezifität unserer Immunsera festzustellen, indem wir sie einmal mit verschiedenen Organen des Meerschweinchens zusammenbrachten und zweitens mit den Organen verschiedener in der Tierreihe mehr oder weniger weit entfernter Tiere.

Wir haben uns zu diesem Zwecke auf die oben beschriebene Weise Emulsionen von Leber, Niere, Milz und Gehirn des Meerschweinchens hergestellt. Die Verdünnungen der Organemulsionen waren untereinander nicht ganz gleich aus versuchstechnischen Gründen. Stets müssen die Organemulsionen relativ dünne sein, da sie sonst für sich allein Komplement binden. Die Organextrakte sind zu jedem Versuch frisch herzustellen, da, wie wir bemerkten, nur solche frisch hergestellten Emulsionen verwertbar sind. Als Beispiel für einen Versuch zur Bestimmung der Organspezifität des Immunserums diene Protokoll 3.

Aus dem Protokoll 3 ersehen wir, dass die Antikörper in unseren Fällen in gleich ausgesprochener Weise gegen Meerschweinchenleber- und Niere wirken, während sie gegen Milz und Gehirn fehlen. In früheren Versuchen konnten Michaelis und Fleischmann auch gegen Meerschweinchenmilz das Vorhandensein von Antikörpern nachweisen.

Interessant war für uns vor allem die Frage, ob dieses Organimmunserum Komplementablenkung auch mit den Leberextrakten anderer Tiere geben würde. Wir haben daher mit einander verglichen die Leberextrakte von Meerschweinchen, Maus, Ratte, Gans, Schwein, Rind und Mensch. Zum besseren Verständnis geben wir das Protokoll (Nr. 4) eines Teilversuches wieder, aus dem sich die anderen in ihrem Resultate völlig gleichsinnigen leicht erschliessen lassen.

Protokoll 3.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Meerschweinchen-Leberemulsion 1:15	0,2	0,05	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—
Meerschweinchen-Nierenemulsion 1:24	—	—	—	—	0,2	0,05	0,2	0,05	—	—	—	—
Meerschweinchen-Milzemulsion 1:15	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	0,2	0,05
Meerschweinchen-Gehirnemulsion 1:15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kaninchen-, Meerschweinchen, Leberserum Tier 107 . . .	0,2	0,2	—	—	0,2	0,2	—	—	0,2	0,2	—	—
Kaninchen-Normalserum . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Komplement	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hämolyt. Ambozeptor. - . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hammelblut 5 %	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Lyse nach 2 Std.	0	kompl.	kompl.	kompl.	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	—	0,2	—	—
0,2	0,05	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	0,2	—
0,2	0,2	—	—	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	—	—	—	—	—
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—	1,0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—	1,0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—	1,0
kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0	0	0	0	kompl.

Protokoll 4.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Meerschweinchen-Leberemulsion 1 : 30	0,2	0,05	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	—	—
Mäuse-Leberemulsion 1 : 30 .	—	—	—	—	0,2	0,05	0,2	0,05	—	—	—	—
Schweine-Leberemulsion 1 : 30 .	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	0,2	0,05
Normale Menschen-Leberemulsion 1 : 30	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kaninchen-, Meerschweinchen-Leberserum, Tier 109 . . .	0,2	0,2	—	—	0,2	0,2	—	—	0,2	0,2	—	—
Normal-Kaninchenserum . . .	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Komplement	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hämolyt. Ambozeptor. . . .	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Hammelblut 5 %	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Lyse nach 2 Std.	0	0	kompl.	kompl.	0	0	kompl.	kompl.	partiell	kompl.	kompl.	kompl.
24 Std.	0	0	kompl.	kompl.	0	0	kompl.	kompl.	fast kompl.	kompl.	kompl.	kompl.

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	—	0,2	—	—
0,2	0,05	0,2	0,05	—	—	—	—	—	—	—	0,2	0,05	—	—	—	—	0,2	—
0,2	0,2	—	—	0,2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
—	—	—	—	—	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	—	—	—	—	—
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—	1,0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—	1,0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	—	—	—	1,0
kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0	0	0	0	kompl.
kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0	0	0	0	kompl.

Aus diesem Protokoll und entsprechenden anderen ziehen wir folgende Schlüsse: Das Kaninchen-Meerschweinchen-Leberimmunserum hat ausser zur Meerschweinchenleber noch zur Mäuseleber Affinität, während alle anderen geprüften Extrakte keine Komplementbindung ergeben haben.

Im Anschluss an diese Ergebnisse wollen wir die entsprechenden Versuche erwähnen, die wir mit dem Kaninchen-Mäuseleberimmunserum angestellt haben.

Wir sind, wie aus Protokoll 5 hervorgeht, zu dem Resultat gekommen, dass das Mäuseleberimmunserum grosse Affinität zu den homologen Leberzellen besitzt und zu den artfremden Leberzellen des Meerschweinchens, während die Affinität völlig fehlt gegenüber dem homologen Serum und dem Meerschweinchenserum, also auch hier deutliche Bildung von Organantikörpern und Fehlen von Serumantikörpern.

Durch die Versuche mit alkoholischen Organextrakten, die zum Zwecke der serodiagnostischen Luesprüfung nach Wassermann von verschiedenen Seiten angestellt wurden, sind wir veranlasst worden, ebenfalls alkoholische Extrakte herzustellen, um sie auf ihr Verhalten gegen das Immunserum zu prüfen.

Wir haben uns alkoholische Extrakte aus einzelnen Organen vom Meerschweinchen und aus normaler Menschenleber folgendermassen bereitet: 1 g fein zerriebenen Organs wird mit 10 ccm 96 proz. Alkohols versetzt, mehrere Stunden im Schüttelapparat geschüttelt und filtriert. Dann wird der Alkohol auf dem Wasserbade verdunstet, der Rückstand mit physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und auf 1 : 20 verdünnt.

Als Resultat dieser Versuche können wir mitteilen, dass alkoholische Extrakte aus Meerschweinchenleber und Gehirn ebenso wie aus normaler Menschenleber mit dem Immunserum keine Komplementbindung geben, dass sich also die reagierenden Substanzen nicht mit Alkohol aus den Organen extrahieren lassen.

Protokoll 5.

	1	2	3	4	5	6	7
Mäuse-Leberemulsion 1 : 15 . . .	0,2	0,05	0,2	0,05	0,2	0,05	0,2
Meerschweinchen-Leberemulsion 1 : 15	—	—	—	—	—	—	—
Kaninchen-Mäuse-Leberserum . . .	0,2	0,2	—	—	—	—	—
Normal-Kaninchenserum	—	—	0,2	0,2	—	—	—
Mäuseserum	—	—	—	—	—	—	—
Komplement	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—
Hämolyt. Ambozeptor	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—
Hammelblut 5 %	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Lyse nach 2 Std.	0	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0
nach 24 Std.	0	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0

8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0,2	0,05	0,2	0,05	0,2	0,05	0,2	—	—	—	—	—
0,2	0,2	—	—	—	—	—	0,2	0,2	—	—	—
—	—	0,2	0,2	—	—	—	—	—	0,2	—	—
—	—	—	—	—	—	—	0,2	—	—	0,2	—
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	—	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
0	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.
0	Spur.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	0	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.	kompl.

Anders verliefen die Versuche, als wir alkoholische Extrakte nach Landsteiner (143a) aus Meerschweinchenherzmuskel herstellten, indem die Extraktion

des Herzmuskels mit Alkohol durch mehrstündiges Erwärmen auf 60° vollzogen wurde. Das Resultat dieser Versuche, das bereits von Fleischmann (99a) mitgeteilt wurde, war das, dass sowohl normale Kaninchensera wie auch unsere Immunsera mit diesen alkoholischen Extrakten ebenso wie auch mit anderen zur Wassermannschen Luesreaktion verwendeten Extrakten Komplementbildung gaben. Durch das Resultat dieser Versuche angeregt, prüften wir nun auch das Verhalten unserer Immunsera und zahlreicher normaler Kaninchensera gegen Lezithin[1]) (1 ccm einer 0,1 proz. Lösung) und Cholestearin[2]) (1 ccm einer 0,5 proz. Lösung) und fanden, dass auch in diesem Punkte die Kaninchensera ihre Analogie mit luetischen Seris bewahren, indem mit den genannten Substanzen Komplementbindung eintritt.

Der auffallendste Befund oben genannter Untersuchungen war für uns immer der, dass es uns im Serum der mit Organzellemulsion vorbehandelten Tiere mit Sicherheit gelang, durch Komplementbindung Antikörper gegen verschiedene Organzellen nachzuweisen, aber niemals auch nur eine Andeutung von dem Vorhandensein eines Antikörpers gegen das entsprechende Serum.

Dieser Befund erhält besondere Bedeutung durch korrespondierende Beobachtungen von anderer Seite. Wir möchten hier besonders einen Passus aus einer Arbeit von Uhlenhuth (253) anführen, die sich auf seine Beobachtungen an den biologischen Eigenschaften der Kristallinse des Auges bezieht.

„So erzeugt ein Rinderblutantiserum im Blut und allen Organsäften des Rindes, auch in der Glaskörperflüssigkeit und im Kammerwasser einen Niederschlag, nur nicht in der Lösung der Kristallinse des Auges. Umgekehrt präzipitiert ein durch Einspritzungen von Rinderlinseneiweiss von Kaninchen gewonnenes Serum nur Linsenlösungen, sonst kein anderes vom Rinde stammendes eiweisshaltiges Substrat.“

Andererseits aber reagiert nach Uhlenhuth ein solches Rinderlinsenantiserum in gleich starker Weise auf das Linseneiweiss der Säugetiere, Vögel, Amphibien, ja auch in gewissem Grade auf das der Fische.

Wir wollen hinzufügen, dass Klein (136) nach Immunisierung mit Erythrozyten und Stromata Erythropräzipitin, Hämolysin, aber kein Serumpräzipitin erhalten hat, während er nach Immunisierung mit Serum Serumpräzipitin, Erythropräzipitin und Hämolysin gefunden hat. Ferner hat Forssner (104) beobachtet, dass die mit Blutserum gewonnenen Präzipitine zu einem geringen Teile auch mit Organextrakten reagierten.

Dieser Uhlenhuthsche Befund, zusammengehalten mit dem anderer eben zitierter Autoren (Klein und Forssner) und mit unseren Befunden lässt an ein allgemeiner giltiges Gesetz denken: Organzellen erzeugen, in den Tier-

[1]) Wir hatten die Lezithinlösung hergestellt, indem wir 1 gr Lezithin in etwas Alkohol lösten und diese alkoholische Lösung in 1000 ccm physiologischer Kochsalzlösung brachten, sodass eine haltbare, milchige Emulsion entstand.

[2]) 0,5 g Cholestearin wurde in heissem Alkohol gelöst und in 100 ccm physiologischer Kochsalzlösung gegossen.

körper injiziert, Organzellantikörper nicht organspezifischer und nicht streng artspezifischer Natur, aber keine Serumantikörper (Präzipitine).

Serum erzeugt, in den Tierkörper injiziert, Serumantikörper strenger Artspezifität und in geringem Masse auch Organzellantikörper.

Literatur.

1. Abbot, A. C., The adrenal gland and its active principle in their relations to cytolysins and antitoxin production. Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenkunde u. Infektionskrankheiten 1903, Bd. XXXIV, Nr. 4.
2. Albarran, J. et L. Bernard, Etude sur les cytotoxines rénales. Arch. d. Méd. expér. 1903, No. 1, p. 13, 15.
3. Anzillotti, Ricerchi sulle modificazioni indotte nel rene opposte della legatura, unilatera dell'uretera etc. La clinica moderna 1903, No. 6.
4. Apolant, H., Die experimentelle Erforschung der Geschwülste. Kolle-Wassermanns Handb. d. pathol. Mikroorganismen 1906, I. Ergänzungsbd.

4a. Arloing und Courmont, Aus Aschoff: Ehrlichs Seitenkettentheorie 1902, p. 144.

5. Armand-Delille, Contribution à l'étude des sérums neurotoxiques et des lésions qu'ils provoquent. Annales Pasteur, Okt. 1908, Bd. XX, No. 10, p. 338.
6. — et E. Leenhardt, Sur la spécificité des sérums cytotoxiques. Soc. de Biol. 1907, Bd. LXII, No. 1, p. 31.
7. Ascoli, A., Zur experimentellen Pathogenese der Eklampsie. Zentralblatt f. Gynäk. 1902, S. 1321.
8. — G. u. F. Figari, Über Nephrolysine. I. u. II. Mitteilung. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 24, p. 560 und Nr. 27, S. 634.
9. Aschoff, L., Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Jena 1902; auch in d. Zeitschr. f. allgemeine Physiologie 1902, Bd. I.
10. Baduel, A., Sulla possibilità di ottenere un siero anti-paraganglione. Atti dell XV. congresso di medica interna Genova 1905.
11. Baroncini, L. e M. Giacometti, Ricerche sul siero neurotossico. Nuovo Raccoglitore Medico 1903, Fasc. XI—XII.
12. Bashford, Report of the imperial cancer research fund 1906 und The British medical journal 28. Juni 1906, p. 207 u. 1. Dez. 1906, p. 1774.
13. Bayer, G., Zur Technik der Zytotoxinuntersuchung. Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. XLV, Heft 1.
14. Beauvy, A. et J. L. Chirié, Recherche d'un anticorps placentaire dans le sang maternel et dans le sang foetal. Soc. de Biol., 2. Nov. 1907, Bd. LXIII, No. 31, p. 413.
15. Beebe, S. P., Cytotoxic serum produced by the injection of nucleoproteids. The journ. of experimental medicine, Nov. 1905, Vol. VII, p. 733.
— Studies from the Path. depart. Cornell University 1905, Bd. V.
16. — Nucleoproteid Immunity. British med. Journal, Dez. 1908.
17. Bélonovsky, Essai de préparation de sérum anti-intestinal. Soc. de Biologie 1907, Bd. LXIII, p. 9.
18. Benjamin, E., A. v. Reuss, E. Sluka, G. Schwarz, Beiträge zur Frage der Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 21.
19. Bergmann, G. v., Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therapie 1906, Bd. III, S. 415.
20. — und Bamberg, Zur Bedeutung des Antitrypsins im Blute. Berl. klin. klin. Woch. 1908, Nr. 30.
21. Besredka, A., La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV.

22. Bier, Aug., Beeinflussung bösartiger Geschwülste durch Einspritzung artfremden Blutes. Deutsch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 29.
23. Bierry, H., Recherches sur les injections de sang et de sérum néphrotoxiques au chien. C. r. de l'Acad. des sciences 1900, Bd. CXXXII.
24. — Recherches sur les injections de sang et de sérum cytotoxique au chien. Soc. de Biol. 1901, Bd. LIII, No. 28.
25. — Recherches sur les injections intrapéritonéales chez le chien de sang et de sérum leucotoxique. Soc. de Biol. 1902.
26. — Recherches sur les néphrotoxines. Soc. de Biol. 1903, Bd. LV, p. 476.
27. — et A. Mayer, Sur l'action du sang rendu hépatotoxique par injections intrapéritonéales de nucleoprotéides du foie. C. r. l'Acad. des sciences, 20 juin 1904.
28. — — Métabolisme du lactose chez les chiens ayant reçu des injections de sang hépatotoxique. Soc. de Biol., 23 juillet 1904, p. 178 et 180.
29. — — — Métabolisme du saccharose chez les chiens ayant reçu des injections de sang hépatotoxique. Soc. de Biol., 23 juillet 1904, p. 178 et 180.
30. — et A. Pettit, Sur le pouvoir cytotoxique de certains sérums, consécutif à l'injection de nucléoprotéides. Soc. de Biol. 1903, Bd. LV, p. 476 und 1904, Bd. LVI, p. 238.
31. — — et G. Schäffer, Sur les conditions de préparation des sérums néphro- et hépatotoxiques. Soc. de Biol. 1907, Bd. LXIII, p. 496.
32. — — — Sur l'action des sérums néphro- et hépatotoxiques. Société de Biologie 1907, Bd. LXIII, p. 566.
33. Bigard et L. Bernard, Sérum surrénotoxique. Presse médic. 1901, p. 76 und Soc. de Biol. 1901, Bd. LIII, No. 7.
34. Boeri, G., Sul siero neurotossico. Gazz. degli ospedali e delle cliniche 1902, No. 138.
35. Boinet, Soc. de Biol. 1895 und Des sérums anticancereux dans le cancer du larynx, et le cancer en général. Traité de thérapeutique appliquée 1896, Bd. VII.
36. Bolton, C., On the production of a specific gastro-toxic serum, 28. Sept. 1904, Bd. LXXIV, Heft 4.
37. — A Further Communication in the specifity on action in Vitro of Gastrotoxin. Proc. Royal Soc. 1906, Bd. LXXVII, p. 426. Nach 1. und 2. Suj.
38. — Further studies of a gastro-toxic serum. Proc. Royal Society 1907, Bd. LXXIX, p. 553—590.
39. — Experimentelle Erzeugung von Magengeschwüren. Lancet, No. 4419, 1908.
40. Borrel, A., Epithélioses infectieuses et epithéliomas. Annales Pasteur 1903, Bd. XVII, No. 2.
41. — Bulletin de l'Institut. Annales Pasteur 1907.
42. Bose, Société de Biologie, janvier 1907.
43. Boureau, Essai de sérothérapie contre le cancer. Gazz. heb. Journ. 1895.
44. Bridsé, S., Recherches sur le cancer expérimental des souris. Annales Pasteur, 25. Okt. 1907, No. 10, p. 760—776.
45. Brumer, Resultate der Serumbehandlung bösartiger Neubildungen. Russ. Arch. für Pathologie, klinische Medizin und Bakteriologie 1896.
46. Cafiero, C., Sulle alteraz. istolog. indotte nei tessuti dei succhi di organe e dei sieri citotossici. Rif. med. 1903, No. 30 und 31.
47. MacCallum, W. G., Production of specific cytolytic sera for thyroid etc. Med. News, 31. Okt. 1903.
48. Capaldi, Sulla tossicita della placenta. Archivo di Ost. e Ginec. 1903, No. 7.
49. Carnot, P., Soc. de Biol. 1901, p. 445.
50. Castaigne, J. et Rathéry, Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphrotoxique. Soc. de Biol. 1902.
51. — — Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés. Soc. de Biol. 1902.
52. Ceconi, A. et Micheli, Intorno alla questione delle nefrolisine. (Über die Nephrolysinfrage.) Il Morgagni 1904, No. 4.
53. — et P. Robecchi, Cytotoxina ovarica. Riforma medicale 1902, Bd. III, No. 65 u. 66.
54. Ceni, C., Spezifische Autozytotoxine und Antiautozytotoxine im Blute d. Epileptikers. Neurol. Zentralbl. 1903, Nr. 8.
55. Centanni, E., Das Zytopräzipitin und sein diagnostischer Wert. Riforma med. 1901, Bd. IV.
56. — Neurotoxine. Rif. med. 1900 und Zentralbl. f. Bakt. 1901, Bd. XXX, S. 988.
57. — La citoprecipitina e il suo valore diagnostico. Rif. med. 1902. Institut f. allgem. Pathologie.
58. — Über die Autozytopräzipitine und über eine allgemeine Form derselben. Zentralbl. für Bakt. 1903, Bd. XXXV, H. 1—3, S. 91, 239, 362.

59. Centanni, E., Über die Autozytopräzipitine. 2. Abteilung. Untersuchungen über ein Hepatopräzipitin bei Distomatose. Zentralbl. f. Bakt. 1907, Bd. XLIII, H. 5 u. 6.
60. — Effetto aggressinico dei metanticorpi citotossici. Giorn. acad. med. Milano, 18 Marzo 1908.
61. — u. P. Ravenna, Su un siero cardiotossico. Acad. med. d. Ferrara, 27. Juni 1902.
62. Charcot, S. R., Quelques faits rélatifs à des recherches sur la sérothérapie du cancer. Soc. de. Biol., 2 juin 1902, Bd. LIV, No. 1, p. 15.
63. Charrin et Delamare, Recherches sur les propriétés du placenta. Soc. de Biol. 1901. La semaine médicale, p. 238.
64. Christian, H. A., Einige Beobachtungen über natürlich und künstlich erzeugte Leukotoxine. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1904, Bd. LXXX, H. 3—4.
65. — und Leen, Some further observations on leucocytotoxins. The Boston Med. and Surg. Journ. 1903.
66. Cioffi, E., Sulla pretesa specificita delle nefrolisine. La Clin. med. ital. 1904, Bd. XLIII, No. 5.
67. Clowes, A study on the influence exerted by a variety of physical and chemical process on the virulence of carcinoma in mice. British med. Journ., Dec. 1st 1906.
68. Clowes and Baeslack, On the influence exerted on the virulence of carcinoma in mice by subjecting the tumour materials to incubation previous to inoculation. The journal of experimental medicine, August 1906, Bd. VIII.
69. Collini, M., Siero citotossico dell'ipofisi. Nuovo Raccoglitore medico 1902, No. 11.
70. Cridallo, Rif. medic., Bd. XVIII, p. 21.
71. Curschmann, H. und O. Gaupp, Über den Nachweis des Röntgenleukotoxins im Blute bei lymphatischer Leukämie. Münch. med. Woch. 1907, Nr. 50, p. 2409.
72. Delezenne, C., Contribution à l'étude des sérums antileucocytaires. Leur action sur la coagulation du sang. C. r. de l'acad. des sciences 1900, Bd. CXXX.
73. — Mode d'action des sérums antileucocytaires sur la coagulation du sang. C. r. de l'acad. des sciences 1900, Bd. CXXX.
74. — Sérum antihépatique. La semaine médicale 1900, No. 35, p. 6. XIII. Congr. intern. Paris 2—9 août 1900. C. r. de l'acad. des sciences, 2 août 1900, Bd. CXXXI.
75. — Sérum néphrotoxique. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV, No. 10, p. 686 u. Semaine médicale 1901, No. 10.
76. Demel, Cesaris et G. Sotti, Archivi per le science mediche 1907, Bd. XXXI.
77. Demoor, J. et A. van Lint, Le sérum antithyroidien et son mode d'action. Bruxelles 1903. Mémoires couronnés de l'acad. de Belgique.
78. Deutsch, Antihepatisches Serum. Orvosi Hetilap 1900, ref. in Malys Jahrb. 1901, Bd. XXX.
79. Donath, L., Können die Neurotoxine epileptische Krampfanfälle auslösen? Orvosi Hetilap, 27. Okt. 1907.
80. Dor, Gazz. hebdom. de méd. et de chir. 1900, p. 226.
81. Doyon et Petitjean, Lésions hépatiques et modifications de la coagulabilité du sang provoquées par l'injection de sérum hépatotoxique. Soc. de Biol., 4 mars 1905, Bd. LVIII, p. 427.
82. v. Dungern, Spezifisches Immunserum gegen Epithel. Münch. med. Woch. 1899, Nr. 38, S. 1228.
83. — Beiträge zur Immunitätslehre. II. Münch. med. Woch. 1900, Nr. 28, S. 962.
84. — Neue Versuche zur Physiologie der Befruchtung. Zeitschr. f. allg. Physiologie 1901, Bd. I.
85. — Die Antikörper. Jena 1903.
86. — Über Verwertung spezifischer Serumreaktionen für die Karzinomforschung. I. Internat. Krebskonferenz, Heidelberg-Frankfurt a. M., Sept. 1906. Zeitschr. f. Krebsforschung 1907, Bd. V, S. 48.
87. Ehrlich, P., Die Schutzstoffe des Blutes. Deutsche med. Woch. 1901.
88. — Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Zeitschr. f. ärztliche Fortbildung 1906.
89. — Experimentelle Karzinomstudien an Mäusen. Arbeiten a. d. Königl. Institut f. exp. Therapie zu Frankf. a. M. Fischer- Jena 1906.
90. — Experimentelle Studien an Mäusetumoren. I. Internat. Konferenz f. Krebsforschung Heidelb.-Frankfurt a. M., Okt. 1906. Zeitschr. f. Krebsforschung 1907, Bd. V, S. 59.
91. — und Apolant, Arbeiten aus dem Kgl. Institut für experim. Therapie. Fischer-Jena 1906.
91a. — und J. Morgenroth, Die Seitenkettentheorie der Immunität; in Emmerich und Trillich, Anleitung zu hygienischen Untersuchungen, München 1902.
92. Elias, Neubauer, Porges und Salomon, Kongress f. innere Medizin, Wien 1908.

92a. Engel, C. S., Über einen Versuch, mit Hilfe des Blutserums Karzinomatöser einen Antikörper herzustellen. Deutsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 48.
93. Enriquez, E. et A. Sicard, Sérums névrotoxiques. Soc. de Biol. 1900.
94. Ferrannini, L., Un siero cardiotossico. La Riforma medica 1903, No. 10.
94a. — Über ein für das Herz giftiges Serum. Zentralbl. f. innere Medizin 1903, Nr. 15.
95. Fiessinger, N., Hétéro-Hépatotoxines. Soc. de Biol. 1907, Bd. LXIII, p. 572.
96. Fiori, P., L'azione dell'estratto renale e del siero di sangue della vena emulgente negli animali sottoposti a nefrectomia bilaterale. Gazz. d. Ospedali e d. Cliniche 1903, No. 17.
97. — Sull'azione delle iniezioni di sangue venoso emulgente e di emulsione di paranchima renale negli animali della stessa specie. Pisa, Febbraio 1903, Tip. Nestri.
98. Fleckseder, R. und K. Ritter v. Stejskal, Biologische Reaktionen mit Bandwurmextrakt. Wien. klin. Woch. 1904, Nr. 28.
99. Fleig, C. et M. Lisbonne, Recherches sur un séro-diagnostic du kyste hydatique par la méthode des précipitines. Soc. de Biol. 1907, Bd. LXII, p. 1198.
99a. Fleischmann, Zur Theorie und Praxis der Serumdiagnose der Syphilis. Berl. klin. Wochenschr. 1908, Nr. 10.
100. Flexner, S., The pathology of lymphatotoxic and myelotoxic intoxication. University of Pensylvania med. bull. 1902, No. 9.
101. — and H. Noguchi, In the plurality of cytolysins in snakevenom. Univ. of Pensylvania Med. Bull., Juli-August 1903, Bd. XVI, No. 5—6.
101a. — — On the plurality of cytolysins in normal blood-serum. Univ. of Pensylv. Med. Bull., Juli-August 1903, Bd. XVI, No. 5—6.
102. Foà, P., Dell'azione di alcuni sieri citotossici negli organi ematopoetici. Lavori dell'Istituto d'anatomia patologica dell'Università di Torino 1905. Verh. der ital. pathol. Ges. 1905. (Lo Sperimentale 59.)
103. — Dell'azione di alcuni sieri citotossici sugli organi ematopoetici. Archivio per le science med. 1906, Bd. XXXI, No. 1.
104. Forssner, Über die Möglichkeit, isolierte Eiweisskörper bzw. eiweisshaltige Flüssigkeiten, welche aus einem und demselben Organismus stammen, durch die Präzipitinreaktion zu differenzieren. Münch. med. Woch. 1905, Nr. 19.
105. França, C., Siero leucotoxico e ravia. Medicina Comtemporanea 1903, No. 28. (Voir Soc. de Biol., 2. mars 1901.)
105a. Frank, Robert T., Der Effekt der Einverleibung plazentarer Bestandteile in Tiere derselben und anderer Spezies. Zentralblatt f. Gynäkologie 1907, Nr. 15, S. 404.
106. — Results obtained by the Injection of Placenta into animals of the same and of of different Species. Journ. of Exper. Med. 1907, Bd. IV, Heft 3, S. 363.
106a. Franke, Zentralbl. für innere Med. 1902, Nr. 6.
107. Fränkel, L., Ovarialantikörper bei Osteomalakie. Münch. med. Woch., Nr. 26, 1908.
108. Fuld, E., Über die Kellingsche Serumreaktion bei Karzinomatösen. Berl. klin. Woch. 1905, Nr. 18.
109. Funck, Das antileukozytäre Serum. Zentralbl. f. Bakt. 1900, Bd. XXVII, I. Abt.
110. Gaylord and Clowes, On spontaneous cure of cancer. Surgery Gynecology and Obstetrics, June 1906, Vol II, p. 633.
111. Ghedini, G., Anticorpi elmintiaci nel siero di sangue di individui affetti da elmintiaci. Anticorpi anchilostomiaci e ascaridei. Gazz. d. Osp. 1907.
112. Gherardini, Il moderna Zooitro, Nov.-Dec. 1906.
113. Gibier, De la sérothérapie dans le cancer. La semaine médicale 1895.
114. Gildersleeve, N., A study of properties of the serum of rabbits treated with the adrenal glands and erythrocytes of guinea-pigs. Univ. of. Penna., Med. Bull., Juli-Aug. 1904, Bd. XVII, p. 183.
115. Gladin, G. P., Über den Einfluss der Injektion von leukotox. Serum auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes. Bolnitschnaja Gazz. Bottnia, No. 23, ref. in Malys Jahrbuch 1901.
116. Golowin, S., Über die Bedeutung der Zytotoxine für die Pathologie des Auges und insbesondere für die Pathogenese der sympathischen Entzündung. Russky Wratsch 1904, No. 22, S. 802.
117. Gontscharnkow: Über die Herstellung eines für die Schilddrüse spezifischen Serums. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 1902, Bd. XIII, S. 121.
118. Grünbaum, A. S., On the theories of immunity and their clinical application. British Medical Journ. and Lancet 1903.

119. Grund, G., Über organspezifische Präzipitine. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 10, S. 481.
120. — Über organspezifische Präzipitine und ihre Bedeutung. Deutsches Arch. f. klin. Medizin 1906, Bd. LXXXVII, Heft 1 u. 2, S. 148.
120a. Guleke, Langenbecks Archiv 1906 und 1908.
121. Heile, Über neue Wege, die natürlichen Heilungsvorgänge des Körpers bei krankhaften Prozessen künstlich zu vermehren und zu beschleunigen. Münch. med. Wochenschrift 1907, Nr. 26.
122. Heller, O. und E. Tomarkin, Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vakzine brauchbar? Deutsche med. Wochenschr. 1907, p. 795.
123. Hess und Römer, Experimentelle Untersuchungen über Antikörper gegen Netzhautelemente. Archiv für Augenheilkunde 1906, Bd. LIV, Heft 1, S. 13 und Heft 2, S. 103.
123a. Heugge, Eklampsie, die derzeitigen Forschungen über die Pathogenese dieser Erkrankung und ihre Therapie. Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge 1903, S. 346.
124. Heymann, Felix, Neuere Arbeiten über die physiologische Blutbeschaffenheit der Schwangeren und Neugeborenen und über die Beziehungen zwischen mütterlichem und fötalem Blut. Sammelreferat. Fol. haem. 1906.
124a. Hofbauer, Sitzung der Berliner med. Gesellsch. v. 1. Juli 1908.
125. Hoyton, W. J., Zur Serumbehandlung gegen Krebs. British medical Journal 1902.
126. Hulot, S. und F. Ramond. Dégénérescences expérimentales du foie des reins d'origine cytolytique. Soc. de Biol. 1901.
127. Jobling, Journ. of experim. Medicine, Bd. VIII, Nr. 60.
128. Isaac, J. und van der Velden, Eine spezifische Präzipitinreaktion bei Bothriocephalus latus beherbergenden Menschen. Deutsch. med. Wochenschr. 1904, No. 27, S. 982.
129. Jensen, C. O., Noglie Forsog med Kraeftsvulster. Kopenhagen 1902 u. Zentralbl. f. Bakteriol. 1903, No. 34, p. 28 u. 122.
129a. Joest, Zeitschr. f. Infektionskrankh. d. Haustiere. Nov. 1906.
130. Kawasoye, M., Über die biochemische Diagnose der Schwangerschaft. Inaugural-Dissertation 1904, Erlangen.
131. Kelling, G., Die Ursache, die Verhütung und die Blutserumdiagnosen der Magen- und Darmkrebse. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 43, p. 1909 und Berl. klin. Wochenschr. 1904, No. 29 und 30 und 76. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte zu Breslau, 24. Sept. 1904 und Wien. med. Wochenschr. 1904, Nr. 37 und 38.
132. — Über eine neue hämolytische Reaktion des Blutserums bei malignen Geschwülsten (und bei malignen Blutkrankheiten) und ihre diagnostische und statistische Verwendung in der Chirurgie. Archiv für klin. Chirurgie 1906, Bd. LXXX, Heft 1.
133. — Ergebnisse serologischer Untersuchungen bei Karzinom, besonders vom chirurgischen Standpunkte aus. Archiv für klinische Chirurgie 1906, Bd. LXXXV, S. 203.
134. — Über die Anwendung und Deutung spezifischer Serumreaktion für die Karzinomforschung. Zeitschr. f. Krebsforschung 1908, Bd. VI, Heft 2.
135. Kister und Weichardt, Elektive Absorptionsmethode zum Nachweis bestimmter Blutarten. Zeitschr. f. Medizinalbeamte 1902, Nr. 20.
136. Klein, A., Über Erythropräzipitine und andere Immunprodukte einzelner Bestandteile des Blutes. Zentralbl. f. Bakteriol. 1905, Bd. XXXIX, Heft 3.
137. Klieneberger, R. und K. Zoeppritz, Beiträge zur Frage der Bildung spezifischer Leukotoxine im Blutserum als Folge der Röntgenbestrahlung der Leukämie, der Pseudoleukämie und des Lymphosarkoms. Münch. med. Wochenschr. 1906, 18 u. 19, S. 850 u. Nr. 19, S. 911.
138. König, Eclampsie et fonctions du placenta. Revue médicale de la Suisse romane Juin 1907.
139. Kuliabko, A. und J. Métalnikoff, Verhandlung der Versammlung Nordischer Naturforscher und Ärzte. Helsingfors, Juli 1902, Sektion f. Anatomie, Physiol. und med. Chemie, S. 89—92.
140. Kollmann, J.. Kreislauf der Plazenta, Chorionzotten und Telegonie. Zeitschrift für Biologie, Bd. 42, p. 1.
141. Kullmann. Über Hämolysine durch Karzinomextrakte. Berl. klin. Wochenschr. 1904 u. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. LIII, S. 295.

142. Labhardt, A., Bemerkungen zu den biologischen Theorien der Eklampsie. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. XLIV, Heft 2.
143. Landsteiner, K., Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralbl. f. Bakteriol. I. Abt. 1899, Bd. XXV, p. 549.
143a. Landsteiner, C., Wien. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 46.
144. Langer, J., Zur Frage der Bildung spezifischer Antikörper im Organismus von Bandwurmwirten. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 35.
145. Lépine, Jean, Serum antithyreoidien. Soc. des sciences méd. de Lyon, 28. Okt. 1903 et Lyon méd. 1903, No. 46.
146. de Leslie, C., Influence de la spermatoxine sur la reproduction C. r. de l'Acad. des sciences 1901, Bd. CXXXIII, No. 25, p. 544.
146a. Levaditi, C., L'Immunité d'après la théorie des „chaînes latérales", Bactériolysines et cytotoxines, La Presse médicale 1901.
147. — und Marie, Annales Pasteur 1907, No. 2.
147a. Lewin, Carl, Experimentelle Beiträge zur Morphologie und Biologie bösartiger Geschwülste bei Ratten und Mäusen. Zeitschr. f. Krebsforschung 1907, Bd. VI, No. 2 u. Ergebn. d. inn. Med. usw. 1908.
148. v. Leyden und Blumenthal, Vorläufige Mitteilungen über einige Ergebnisse der Krebsforschung auf der I. medizin. Klinik. Deutsch. med. Wochenschr. Sept. 1902, No. 36, S. 637.
149. Lichtwitz, Schlesische Gesellsch. f. vaterländ. Kultur in Breslau. Sitzung am 19. Febr. 1904.
150. Liepmann, W., Ein für menschliche Plazenta spezifisches Serum.
I. Mitteil. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 52, S. 911.
II. „ in derselben, 1903, Nr. 5, p. 80.
III. „ in derselben, 1903, Nr. 22, p. 383.
150a. — Zur Ätiologie der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1905, No. 15 u. 51.
151. — Zur experimentellen Krebsforschung. Charité-Annalen 1907, Bd. XXXI.
152. Lindemann, W., Sur la mode d'action de certains poisons renaux. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV.
153. — Die Zytolysine als Ursache der toxischen Nephritiden. Zentralbl. f. allgem. Pathologie 1901, Bd. XI.
154. Linossier und Lémoine, Note sur une action nephrotoxique des injections de sérums normaux. Soc. de Biol. 1903, No. 14, p. 55 u. 515.
155. Linser, P. und E. Helber, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf das Blut und Bemerkungen über die Einwirkung von Radium und ultraviolettem Lichte. Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1905, Bd. LXXXIII, Heft 5 und 6, p. 479.
156. Linser und Sick, Über das Verhalten der Harnsäure und Purinbasen im Urin und Blut bei Röntgenbestrahlung. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1907, Bd. LXXXIX, S. 710.
156a. Lion et Français, Soc. de Biolog. 1906, No. 15.
157. Löffler, F., Über ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 52, p. 1913.
158. Lomer, R., Zur Heilbarkeit des Karzinoms. Zeitschr. für Geburtshilfe u. Gynäkol. 1903, Nr. 2, S. 305.
158a. London, E. C., Der gegenwärtige Stand der Lehre von den Zytolysinen und die zytolytische Theorie der Immunität. Zentralbl. f. Bakt. 1902, Bd. XXXII, No. 1, S. 8 u. No. 2, S. 147.
159. — Contribution à l'étude des spermolysines. Archive des sciences biologiques. St. Petersburg 1902, Bd. IX, Heft 1 u. 2.
160. Lucatello, E. e Malon, Di un siero leucolitico antileukemica. Gazz. degli Ospedali e delle Cliniche 1903, Bd. XXIV, No. 11.
161. Lüdke, H. Über Zytotoxine mit besonderer Berücksichtigung der Ovariotoxine und Thyreotoxine. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 30, S. 1429 und Nr. 31, S. 1493.
162. Mankowski, A., Zur Frage nach den Zellgiften (Zytotoxinen). Russki Wratsch 1902 und Russ. Archiv f. Pathologie, Bd. XIV, Lief. 1, Ref. Zentralbl. f. Bakt. Bd. XXXII, Nr. 19.
163. Maragliano, D., Cancroprecipitine e loro applicazioni alla diagnosi precose del carcinoma gastrico. Rif. med., Bd. XXII, No. 33.
164. — Der Präzipitationsvorgang der Antikörper und seine Anwendung in der Pathologie. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 27, S. 724.

164a. Marchetti, Schilddrüsenpräzipitine. Riform. med. 1907, Nr. 41.
165. Massay, Expérience sur l'action d'un sérum hypophyséotoxique. Bull. Soc. Roy. des Sciences méd. et nat. de Bruxelles, 7. juillet 1907.
166. Mertens, E., Über Versuche zur Serumdiagnose des Karzinoms. Deutsche med. Wochenschr. 1904, No. 6, S. 203.
167. Métalnikoff, J., Etudes sur la spermotoxine. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV.
168. Metschnikoff, E., Etudes sur la résorption des cellules. Annales Pasteur 1899, Bd. XIII, p. 783.
169. — Sur la spermotoxine et l'antispermotoxine. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV, p. 1.
170. — Les toxines des cellules (cytotoxines). Arch. russes de Pathol. 1899.
171. — Sur les cytotoxines. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV.
172. — Les cytotoxines. Revue générale des Sciences 1901.
173. — L'immunité dans les maladies infectieuses. Paris 1901.
174. — und A. Besredka, Haemolysine zur Anregung der Blutbildung. Annales Pasteur 1900, Bd. XIV, Nr. 6.
175. de Meyer, J., Pathogenese des Diabetes. Journ. de Bruxelles No. 26.
176. Michaelis, L., Die Bedeutung der Präzipitine, Hämolysine und Zytotoxine für die Klinik. Die Deutsche Klinik 1905.
177. — Über den Krebs der Mäuse. Erste Mitteilung: Herkunft, Bau und klinische Erscheinungen der Geschwülste. Ihre Übertragbarkeit. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1906, Bd. IV, S. 1.
178. — Die Wassermannsche Syphilisreaktion. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 35.
179. — a) Über Versuche zur Erzielung einer Krebsimmunität bei Mäusen.
b) Transplantierbares Rattenkarzinom. I. internationale Konferenz für Krebsforschung 1907, Bd. V.
180. — und P. Fleischmann, Über die Erzeugnisse von Antikörpern durch Injektion artfremder Leberzellen. Zeitschr. f. klin. Medizin, Bd. LVIII, Heft 5 u. 6.
181. — — und L. Pinkussohn, Weitere experimentelle Untersuchungen über Tierkrebs. Sitzung des Vereins für innere Medizin 8. April 1907.
182. — u. Steindorf, Über die Wirkung des Rizins auf Serum und Organzellen in vitro. Biochem. Zentralbl. 1906, Bd. II, Heft 1.
183. Milchner, R. und W. Wolf, Bemerkungen zur Frage der Leukotoxinbildung durch Röntgenbestrahlung. Berlin. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 23.
184. Moxter, Über ein spezifisches Immunserum gegen Spermatozoen. Deutsch. med. Wochenschr. 1900, No. 4, S. 61.
185. Néfédieff, N., Sérum néphrotoxique. Annales Pasteur. 1901, Bd. XV, S. 17.
186. Niccollini, C., Sulle citotossice renali. Boll. della R. Acad. di Genova, Bd. XVII, Nr. 6.
187. Opitz, Zur Biochemie der Schwangerschaft. Deutsch. med. Wochenschr. 1903, Nr. 34, S. 597.
189. Oya, Vortrag auf dem japan. Gynäkologenkongress in Osaka. April 1903. zit. nach Sata.
190. Panzacchi, Sul potere émolitico dell' extrato acquoso dei tumori. Riforma med. 1902, Bd. II, No. 49, p. 594.
191. Pearce, R. M., An experimental study of nephrotoxins. Univ. of Pensylvania Med. Bull. July-August 1903, Nr. 6.
192. — Concerning the specificity of the somatogenetic cytotoxins. Journ. of med. research July 1904, Bd. XII, p. 1.
193. — and H. Jackson, Production of cytotoxic sera by the injection of nucleoproteids. Journ. of Infectious Diseases 1906, Bd. III, p. 742.
194. Petersen, Über Heilungsvorgänge im Karzinom. Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. XXXIV.
195. Pfeiffer, H., Beiträge zur Lösung des biologischen und forensischen Problems der Unterscheidung des Spermaeiweiss gegenüber den anderen Eiweissarten derselben Spezies durch die Präzipitinmethode. Wien. klin. Wochenschr. 1905, Nr. 24.
196. Pfeiffer, Proskauer und Oppenheimer, Artikel „Lysine" in Enzyklopädie der Hygiene. Leipzig 1903.
197. San Pietro, E., Über die Wirkung des Saftes maligner Geschwülste auf das Hämoglobin des Blutes. La clinica med. ital. 1903, No. 10.
198. Pirone, R., Sulle neurotossice e sulle alterazioni da esse prodotte sperimentale. 1903, Bd. LVII, p. 2.
199. — Beiträge zur Lehre von den Neurolysinen. Archive des Sciences biologiques 1903, Bd. X, No. 1.

200. Play, L. et Corpechot, Soc. de Biol. 1904, p. 207.
201. Polano, O., Experimentelle Beiträge zur Biologie der Schwangerschaft. Habilitationsschrift. Würzburg 1904.
202. Pomeratrow, Soc. imp. des natur. 14. Mai 1902.
203. Poncet et Dor, Gazzette hebdomadaire de médecine et de chirurgie 1901.
204. Portis, M. M., Experimental study of thyrotoxic serum. Journ. of Infectious Diseases 1904, Bd. I, p. 127.
205. Possek, Über den Gehalt der Glaskörper an normalen und immunisatorisch erzeugten Zytotoxinen. Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde 1906, S. 501.
206. Ranzi, E., Untersuchungen über antigene Eigenschaften der Tumoren. Langenbeck's Archiv, Bd. LXXXIV.
207. Ravenna, E., Osse reazioni intorno di sieri citossici con speciale riguardo al neurosiero. Rif. med. 1902, Bd. II, No. 35, p. 422.
208. Rehns, Sur un immuncytolysine atoxique. Soc. de Biol. 1904, Bd. LVII, p. 63.
209. Reis, V., Die Immunitätslehre in der Augenheilkunde. Wien. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 29.
210. de Renzi, Action néphrotoxique et hémolyt. du rein. Sem. médicale 1904, p. 351.
211. de Renzi, E. et G. Boeri, Sull' azione nefrotossica ed emolitica del rene. Atti 14. Kongr. Medic. int. e Nuova Rivista clin. e terap. 1905, No. 11.
212. Richet, Ch. et J. Héricourt, Traitement et guérison de deux cas de cancer par la sérothérapie. La semaine médicale 1895.
213. — — Le sérum anticancéreux obtenu par immunisation. Soc. de Biol. 1900, auch schon ebenda 1895.
214. Ricketts, H., Lymphatotoxic serum. Notes on its constitution preliminary expériments bearing on its influence of experimental infections. Trans. of the Chicago Patholog. Soc. 1902, Bd, V, No. 9.
215. Römer, Die Pathogenese der Cataracta senilis vom Standpunkte der Serumforschung. Graefes Archiv für Ophthalmoskopie 1905, Bd. LX, Heft 2.
216. — Über Antikörper gegen Netzhautelemente. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 8, S. 385.
217. Rosenbaum, B., Blutserologische Untersuchungen beim Karzinom des Magens und Darms. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 9.
218. Rossi, Contributo allo studio dei sieri neurotossici e dell lesioni da essi provocati nel sisteme nervoso. Siero iso-neurotossico. Rev. di Pathol., Nerv. et Ment. 1907, Bd. IX, p. 417 und Rev. of Neurol. and Psych. 1908, Bd. VI, p. 1.
219. Sachs, H., Die Hämolysine und die zytotoxischen Sera. Bergmann Wiesbaden 1907, auch in Lubarsch - Ostertags Ergebnissen der pathologischen Anatomie. 1907, IX. Jahrgang.
220. — Die Zytotoxine des Blutserums. Biochem. Zentralbl. 1903, Bd. I.
221. Salomon, Zur Diagnose des Magenkarzinoms. Deutsche med. Wochenschr. 1903, Nr. 31.
222. — Versuche über Serumdiagnosen des Karzinoms. Beil. z. d. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderhlkd. in Wien 1906, Nr. 24.
223. Salvioli, J., Degli effetti dell' infezione indovenosa dell estratto di ghiandola genitale maschile sulla coaglidazione del sangue e sul valore spermatossico del siero. Gazz. degli ospedali e delle cliniche 1902, No. 4, p. 28.
224. Sartirana, S., Sulla preparazione e sulle proprietà di alcuni sieri citotossici. Primo congresso della Societa Italiana di Patologia, Torino, 2.—4. ottobre 1902, Ref. im biochem. Zentralbl. 1903, Nr. 590.
225. — Nuovo contributo alla conoscenza dei sieri citotossici. Gazz. degli ospedali 1904, No. 43.
226. — Neuer Beitrag zur Kenntnis der zytotoxischen Sera. Zentralbl. f. Bakt. 1904, Bd. XXXVI, Heft 5 u. Bd. XXXVII, Heft 1.
227. Sata, A., Über die Wirkung und die Spezifität der Zytotoxine im Organismus. Zieglers Beiträge 1906, Bd. XXXIX, Heft 1.
228. Sauerbeck, Ernst, Zur Frage des Pankreaszytolysins, eine kritische Bemerkung. Zentralbl. f. Bakt. 1905, Bd. XXXIV, Nr. 6, S. 573.
229. Schmidt, A., Un sérum toxique pour les nerfs périphériques. Annales Pasteur 1906, No. 7, p. 601—608.
230. — J. und A. Géronne, Über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf nephrektomierte Tiere, ein Beitrag zur Frage des Leukotoxins. Münch. med. Wochenschrift 1907, No. 10.

231. Scholten, R. und J. Veit, Syncytiolyse und Hämolyse. Ein Beitrag zur Physiologie der Schwangerschaft. Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäkologie 1903, Bd. XLIX, S. 210.
232. Schöne, G., Untersuchungen über Karzinomimmunität bei Mäusen. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 51.
232a. — Die Beziehungen der Immunitätsforschung zur Lehre von den Geschwülsten. Im Jahresbericht über die Ergebnisse der Immunitätsforschung 1906.
233. Schücking, A., Über innere Sekretion der Uterusschleimhaut und über Bildung von Metrotoxin. Zentralbl. f. Gynäkol., No. 14, S. 455.
234. Schulze, W., Die Bedeutung der Langerhansschen Inseln im Pankreas. Archiv f. Mikroskopische Anatomie 1900, Bd. LVI, S. 491.
235. Schütze, A., Beiträge zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. Deutsche med. Wochenschrift 1900, Nr. 27, S. 431.
235a. — Zur Frage der Spezifizität der Organ-Antigene. Zeitschr. f. klin. Med. 1908, Bd. LXV, H. 5 u. 6, S. 383.
236. Seydel, Über den gegenwärtigen Stand der Lehre von der Eklampsia gravidarum. Sammelreferat. Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 4, S. 135 und Nr. 5, S. 171.
237. Shimokata, Tügoi-Sjishimpo 1903, No. 567. zit. nach Sata.
238. Silvestri, T., L'opotherapia renale e la teoria delle nefrolisine. Il Policlinico, Bd. IX, p. 53, Sezione Pratica.
239. Sivré, A., Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den parenchymatösen Organen unter Einwirkung des hepatolytischen Serums. Russky Wratsch 1904, Nr. 24, S. 877.
240. Skrobansky, K., Beitrag zur Immunisierung mit Eierstock. Münch. med. Wochenschrift 1903, Nr. 44.
242. — Über die Immunisierung von Tieren mit Ovarien einer anderen Tierspezies. Russ. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. Januar 1904.
243. Slatineau, Al., Experimente mit thyrotoxischem Serum. Rev. stiint. med. Mai 1905 u. C. r. de la Soc. de Biol. 1905.
244. Stradiotti, G., Di un tentativo di cura del morbo di Flajani Basedow mediante un siero treotossico. Istituto Studi Superiori Firenze. Riforma critic. Clin. med. 1907, No. 7.
245. Stursberg, H., Zur Kenntnis der Röntgenstrahlenwirkung bei Leukämie und Pseudoleukämie. Med. Klinik 1906, Nr. 8.
246. Sulli, Sul siero mielotossico. Reforma med. Bd. XVIII, H. 11, 12. Napoli.
247. Surmont, Note préliminaire sur la préparation d'une cytotoxine pancréatique. La presse méd. 1901, No. 35, p. 177 und C. r. de la Soc. de Biol. 1901.
248. Theohari, A. und A. Babes, Über ein Gastrotoxin. Zentralbl. f. allg. Pathologie, Bd. XIV, S. 420.
249. — — Über ein gastrotoxisches Serum. Romania medicale 15. Oct. 1903, p. 6.
250. Tirifonoff, Le cancer et la sérothérapie du cancer. Thèse de Paris 1901.
251. Torindo, Nefrolisine. Il Policlinico 1903.
252. Uhlenhuth, Festschrift für Robert Koch 1903.
253. — Komplementablenkung u. Blut-Eiweissdifferenzierung. Deutsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 31, S. 1244.
253a. Vaughan, V. C. und F. G. Novy, Cellular toxins or the chemical factors in the causation of disease, Philadelphia und New-York 1902.
254. Veit, J., Über Albuminurie in der Schwangerschaft. Berl. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 22, 23 u. 24.
255. — Zur Physiologie der der Ernährung des Fötus. Deutsche med. Wochenschrift 1903, Nr. 9.
256. — Verschleppung von Zotten und ihre Folgen. Zentralblatt für Gynäkologie 1904, No. 1, p. 1.
257. della Vida, M. L., Sieri tossici specifici per le capsule surrenali. Nota preventiva. Rif. med. 1903, Bd. XIX, No. 33.
258. Vidal d'Arras, Sérumthérapie du cancer. XVIII. Congress de l'assoc. franc. de chir. 1905.
259. — Sur la production et la nature d'une substance empêchante dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques. Soc. de Biol. Paris 61, 14 déc. 1906, No. 36.
260. — Sur les moyens de combattre l'action de la substance empêchante produite dans les tumeurs des cancéreux traités par les sérums cytolytiques spécifiques. Soc. de Biol. Janvier 1907, Bd. LXII, p. 25.

261. Wassermann, A., Hämolysine, Zytotoxine und Präzipitine, Volkmanns Samml. klin. Vortr. 1902, Serie 12, No. 331.
261a. Wassermann, Neisser und Bruck, Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 19.
262. Weichardt, W., Recherches sur l'antispermotoxine. Annales Pasteur 1901, Bd. XV.
263. — Experimentelle Studien über die Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr. 1902, Nr. 35 und Münch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 52.
264. — Über Zellgifte und Schutzeinrichtungen im menschlichen Organismus. Münch. med. Wochenschr. 1902, No. 44.
265. — Über die Synzytiotoxine. Hygien. Rundschau 1903, No. 10.
266. — Zur modernen Lehre der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 6.
266a. Weil und Braun, Berl. klin. Wochenschr. 1907, No. 49.
267. Welsh und Chapmann, Präzipitinreaktion bei Echinokokkenkranken. Lancet No. 4419.
268. Willonghby Miller, J., Komplementbindung bei Immunisierung mit Corpus luteum. Zentralbl. f. Bacteriol. Bd. XLVI, Heft 7.
269. Woltmann, H., A Study of the change in the Blood and Bloodforming Organs produced cytotoxic Sera, with special Reference to Haemolymphotoxin. The Journ. of Exp. Med. 25. April 1905, Bd. VII, Nr. 2, p. 119, 162.
270. Wormser, E., Zur modernen Lehre von der Eklampsie. Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 1, S. 7.
271. Yates, J. L., Notes on the experimental Production of specific Cytolysins for the adrenal, thyreoid and parathyreoid glands of dogs. Univ. of Pensylvania Med. Bull. July-August 1903, Bd. XVI.
272. Zenoni, Sulle alterazioni nelle ghiandole linfatiche etc. Gazz. medic. di Torino 1898, Nr. 41.
273. — Di una nuova forma die anemia sperimentale da sieri tossici. Atti dell' Acad. di Medic. di Torino. Luglio 1899.

Zum Schluß erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. His, in dessen Laboratorium ich die Arbeit angefertigt habe, ebenso wie Herrn Dr. Fleischmann, der mir die Anregung dazu gegeben und mich bei der Abfassung mit seinem liebenswürdigen Rat unterstützt hat, meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Thesen

I. Die Organzellenantikörper sind nicht identisch mit den Serumantikörpern.

II. Die Theorie, welche den Morbus Basedowii als die Folgeerscheinung eines Hyperthyreoidismus aufgefaßt wissen will, erklärt nicht alle Symptome dieser Krankheit.

III. Die Behandlung des Ulcus ventriculi hat nur in gewissen Fällen eine chirurgische zu sein.

Lebenslauf

Geboren wurde ich, Heinrich Davidsohn, am 8. April 1884 in Strasburg in Westpreußen. Nach unserer Übersiedelung nach Berlin im Jahre 1890 trat ich in das hiesige Königstädtische Realgymnasium ein, später in das Berlinische Gymnasium zum Grauen Kloster, das ich Ostern 1903 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Ich begann meine medizinischen Studien im Sommersemester 1903 in Freiburg i. B. Vom folgenden Wintersemester ab studierte ich in Berlin, wo ich im Juli 1905 die ärztliche Vorprüfung bestand. Vom 1. Oktober 1905 bis 1. April 1906 genügte ich in München beim Königl. Bayerischen 1. Infanterie-Regiment „König" meiner militärischen Dienstpflicht und widmete mich gleichzeitig meiner klinischen Ausbildung. Während der letzten vier Semester studierte ich wieder in Berlin und beendigte hier am 8. Mai 1908 die ärztliche Staatsprüfung. Vom 15. Mai 1908 ab war ich Medizinalpraktikant an der chirurgischen Universitätspoliklinik zu Berlin, vom 1. September ab an der Poliklinik der II. medizinischen Klinik der Königlichen Charité.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Dozenten, denen meinen ehrerbietigsten Dank zu sagen mir Pflicht und Bedürfnis ist:

v. Bardeleben, Bumm, Engelmann, B. Fränkel, Gaupp, Haike, Henkel, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Himstedt, Joachimsthal, Keibel, Kiliani, Klapp, Knoblanck, Kopsch, Kräpelin, Kraus, Langgaard, Lesser, v. Michel, Olshausen, Orth, Passow, Pick, Rubner, Senator, F. Straßmann, Strauß, Thierfelder, Waldeyer, Weismann, Ziehen.